

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mycapssa 20 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține acetat de octreotidă echivalent cu octreotidă 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă (capsulă gastrorezistentă)

Capsule gelatinoase cu înveliș enteric de dimensiunea 0, de culoare albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mycapssa este indicat pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu acromegalie care au răspuns la și au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul poate fi inițiat în orice moment după ultima injecție cu analog de somatostatină și înainte de momentul în care ar fi fost administrată următoarea injecție. Administrarea analogului injectabil de somatostatină trebuie oprită. Tratamentul trebuie inițiat cu doza de 40 mg pe zi, administrată ca 20 mg de două ori pe zi. În timpul titrării dozei, concentrațiile factorului de creștere pseudoinsulinic 1 (IGF-1) și semnele și simptomele pacientului trebuie monitorizate o dată la 2 săptămâni sau la latitudinea medicului, iar pe baza acestora trebuie avute în vedere ajustările dozei. Doza trebuie crescută în trepte a câte 20 mg pe zi pentru a obține un control adecvat.

Dozele de 60 mg pe zi trebuie administrate ca 40 mg dimineața și 20 mg seara. Dozele de 80 mg pe zi trebuie administrate ca 40 mg dimineața și 40 mg seara.

Doza maximă recomandată este de 80 mg pe zi.

La pacienții cărora li se administrează o doză stabilă de Mycapssa trebuie efectuată periodic monitorizarea IGF-1 și evaluarea simptomelor, la latitudinea medicului.

Dacă nivelurile IGF-1 nu se mențin după tratamentul cu doza maximă recomandată de 80 mg pe zi sau dacă pacientul nu poate tolera tratamentul cu Mycapssa, trebuie avută în vedere oprirea administrării Mycapssa și trecerea pacienților la alt analog de somatostatină.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de Mycapssa, doza trebuie administrată cât mai curând posibil și cu cel puțin 6 ore înainte de următoarea doză programată; în caz contrar, doza omisă nu trebuie administrată.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există dovezi de tolerabilitate redusă sau de modificare a cerințelor privind doza la pacienții vârstnici tratați cu octreotidă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu scor Child Pugh A sau B. Nu au fost studiați pacienții cu scor Child Pugh C; se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți la inițierea tratamentului cu Mycapssa.

La pacienții cu ciroză hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică al medicamentului poate fi crescut, necesitând ajustarea dozei de întreținere.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Există o creștere semnificativă a expunerii la octreotidă la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST). Pacienții cu BRST trebuie să înceapă să ia Mycapssa în doză de 20 mg pe zi. Doza de întreținere trebuie ajustată în funcție de concentrațiile de IGF-1, semnele și simptomele pacientului și tolerabilitate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Mycapssa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele Mycapssa trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, cu cel puțin 1 oră înainte sau cel puțin 2 ore după consumul oricăror alimente. Pentru a reduce la minim variabilitatea la nivelul fiecărui pacient în parte, se recomandă administrarea de rutină a capsulelor Mycapssa în asociere cu consumul de alimente în fiecare zi (de exemplu Mycapssa trebuie administrat în mod obișnuit cu cel puțin 1 oră înainte de micul dejun și cel puțin 2 ore după cină) (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Informații generale

Întrucât tumorile la nivelul glandei hipofize care secretă hormon de creștere (GH) se pot extinde uneori, determinând complicații grave (de exemplu defecte de câmp vizual), este esențial ca toți pacienții să fie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne de extindere a tumorii, pot fi recomandate proceduri alternative.

Beneficiile terapeutice ale unei reduceri a concentrațiilor de GH și ale normalizării concentrației IGF-1 la pacienții de sex feminin cu acromegalie ar putea restabili fertilitatea. Pacientelor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive adecvate, dacă este necesar, în timpul tratamentului cu octreotidă (vezi pct. 4.6).

Funcția tiroidiană trebuie monitorizată la pacienții cărora li se administrează tratament prelungit cu octreotidă.

Funcția hepatică trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu octreotidă.

Evenimente asociate sistemului cardiovascular

Au fost raportate bradicardie și aritmie nodală (vezi pct. 4.8). Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente, de exemplu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu sau medicamente utilizate pentru controlul echilibrului hidroelectrolitic (vezi pct. 4.5).

Evenimente asociate vezicii biliare și conexe

În timpul tratamentului cu octreotidă a fost raportată litiaza biliară, care poate fi asociată cu colecistită (vezi pct. 4.8). În plus, au fost raportate cazuri de colangită ca o complicație a litiazei biliare la pacienții cărora li s-au administrat injecții cu octreotidă ulterior punerii medicamentului pe piață.

Se recomandă examinarea ecografică a vezicii biliare la intervale de aproximativ 6 până la 12 luni în timpul tratamentului cu Mycapssa.

Metabolizarea glucozei

Având în vedere acțiunea sa inhibitorie asupra GH, glucagonului și insulinei, octreotida poate afecta reglarea glucozei. Toleranța postprandială la glucoză poate fi afectată. După cum s-a raportat la pacienții tratați cu octreotidă administrată subcutanat, în unele cazuri poate fi indusă o stare de hiperglicemie persistentă ca urmare a administrării pe termen lung. A fost raportată și hipoglicemia.

Cerințele de insulină la pacienții cu tratament pentru diabet zaharat de tip I se pot reduce prin administrarea de octreotidă. La persoanele fără diabet și la cei cu diabet zaharat de tip II cu rezerve de insulină parțial intacte, administrarea de octreotidă poate duce la creșterea postprandială a glicemiei. Prin urmare, se recomandă monitorizarea toleranței la glucoză și a tratamentului antidiabetic.

Alimentație

Octreotida poate modifica absorbția grăsimilor alimentare la unii pacienți.

La unii pacienți cărora li se administrează tratament cu octreotidă s-au observat concentrații scăzute de vitamina B12 și rezultate anormale la testele Schilling. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor de vitamina B12 în timpul tratamentului cu Mycapssa la pacienții care au antecedente de deficit de vitamina B12.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra Mycapssa

S-a constatat că administrarea Mycapssa concomitent cu esomeprazol scade biodisponibilitatea Mycapssa. Medicamentele care influențează pH-ul tractului gastrointestinal superior (de exemplu alți inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H2 și antiacide) pot modifica absorbția Mycapssa și pot duce la o reducere a biodisponibilității. Administrarea Mycapssa concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H2 sau antiacide poate necesita creșterea dozelor de Mycapssa.

Administrarea Mycapssa concomitent cu metoclopramid a redus C_{max} și ASC ale octreotidei în medie cu aproximativ 5%, respectiv 11%. Mycapssa trebuie titrat conform indicațiilor pentru atingerea efectului clinic/biochimic.

Administrarea Mycapssa concomitent cu loperamidă a redus C_{max} și ASC ale octreotidei în medie cu aproximativ 9%, respectiv 3%. Mycapssa trebuie titrat conform indicațiilor pentru atingerea efectului clinic/biochimic.

Efecte ale Mycapssa asupra altor medicamente

Sunt implicate mecanisme multiple, de exemplu inhibarea enzimelor citocromului P450, din cauza suprimării hormonului de creștere, evacuare gastrică întârziată sau permeabilitate posibil îmbunătățită în unele cazuri, ceea ce poate duce la interacțiuni medicamentoase. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase pot varia de la un medicament la altul. În consecință, alte medicamente care au un indice terapeutic îngust trebuie utilizate cu prudență, iar dozele trebuie ajustate după cum este necesar.

În cadrul unui studiu clinic s-a demonstrat că excipienții potențiatorului de permeabilitate tranzitorie (TPE®) din formulă cresc absorbția intestinală a octeotridei prin transport paracelular, utilizând testul raportului lactuloză-manitol (vezi pct. 5.1). Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente transportate pe cale paracelulară (de exemplu alendronat sau desmopresină).

Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente, de exemplu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu sau medicamente pentru controlul echilibrului hidroelectrolitic atunci când se administrează Mycapssa concomitent (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă (HCTZ) și Mycapssa a determinat o scădere cu 9% a C_{max} și o scădere cu 19% a $ASC_{(0-5)}$ a HCTZ. Poate fi necesară ajustarea dozei de HCTZ.

Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și antidiabetice atunci când Mycapssa se administrează concomitent (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de metformină și Mycapssa nu a determinat modificări semnificative ale expunerii timpurii la metformină.

S-a constatat că octreotida reduce absorbția intestinală a ciclosporinei (scădere cu 71% a C_{max} și scădere cu 63% a $ASC_{(inf)}$). Poate fi necesară ajustarea dozei de ciclosporină.

S-a constatat că injecțiile cu octreotidă întârzie absorbția intestinală a cimetidinei. Poate fi necesară ajustarea dozei de cimetidină.

Administrarea injecțiilor cu octreotidă concomitent cu bromocriptină crește biodisponibilitatea bromocriptinei. Poate fi necesară ajustarea dozelor de bromocriptină.

Administrarea concomitentă de lisinopril și Mycapssa crește biodisponibilitatea lisinoprilului (creștere cu 50% a C_{max} și creștere cu 40% a $ASC_{(0-12)}$). Poate fi necesară ajustarea dozei de lisinopril atunci când Mycapssa se administrează concomitent.

S-a constatat că administrarea concomitentă de digoxină și Mycapssa scade rata de absorbție a digoxinei.

Administrarea concomitentă de levonorgestrel și Mycapssa scade biodisponibilitatea levonorgestrelului (scădere cu 38% a C_{max} și cu 24% a $ASC_{(0-5)}$), ceea ce poate diminua eficacitatea contraceptivelor orale care conțin progestogeni (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă de warfarină și Mycapssa nu a determinat modificări semnificative ale expunerii timpurii la warfarină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Pacientelor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive adecvate, dacă este necesar, în timpul tratamentului cu octreotidă (vezi pct. 4.4).

Administrarea Mycapssa concomitent cu levonorgestrel scade biodisponibilitatea levonorgestrelului (vezi pct. 4.5). Biodisponibilitatea scăzută poate diminua eficacitatea contraceptivelor orale care conțin progestogeni. Femeilor trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă ne hormonală sau o metodă suplimentară atunci când Mycapssa se utilizează concomitent cu contraceptive orale.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea octreotidei la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) și, în aproximativ o treime din cazuri, rezultatele obținute din sarcini sunt necunoscute. Majoritatea rapoartelor au fost primite după utilizarea octreotidei ulterior punerii pe piață și peste 50% dintre sarcinile expuse au fost raportate la paciente cu acromegalie. Majoritatea femeilor au fost expuse la octreotidă în primul trimestru de sarcină, la doze de 100-1200 micrograme/zi de octreotidă administrată subcutanat sau de 10-40 mg/lună de octreotidă cu eliberare prelungită. Au fost raportate malformații congenitale la aproximativ 4% dintre cazurile de sarcină pentru care rezultatul este cunoscut. Nu se suspectează existența unei relații de cauzalitate cu octreotida în aceste cazuri.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Mycapssa în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă octreotida se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția octreotidei în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți. Mycapssa nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă octreotida are vreun efect asupra fertilității umane. A fost identificată coborârea întârziată a testiculelor la puii de sex masculin ai femelelor tratate în perioada de gestație și lactație. Totuși, octreotida nu a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan la doze de până la 1 mg/kg de greutate corporală pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mycapssa nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă manifestă amețeală, astenie/oboseală sau cefalee în timpul tratamentului cu Mycapssa.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Mycapssa sunt în majoritate tulburări gastrointestinale ușoare până la moderate, însoțite de durere abdominală, diaree și greață. Se cunoaște faptul că frecvența globală a reacțiilor adverse gastrointestinale scade în timp, odată cu continuarea tratamentului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament (RAM) enumerate mai jos au fost colectate din studii clinice și experiența ulterioară punerii pe piață a octreotidei, privind siguranța.

Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, conform următoarei clasificări: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Experiența ulterioară punerii pe piață, privind siguranța (cu frecvență necunoscută)
Infecții și infestări			Diverticulită, gastroenterită, gastroenterită virală, herpes bucal	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Hemangiom hepatic	
Tulburări hematologice și limfatic			Leucopenie	Trombocitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie*, alergie/reacții de hipersensibilitate*
Tulburări endocrine		Hipotiroidie*, tulburare tiroidiană (de exemplu valoare scăzută a hormonului de stimulare tiroidiană, valoare scăzută a T4 total și valoare scăzută a T4 liber)*		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie**	Hipoglicemie*, valoare modificată a glicemiei a jeun**, anorexie*	Scădere a apetitului alimentar, diabet zaharat, hipertrigliceridemie, deshidratare*	
Tulburări psihice			Agitație, anxietate, depresie, dezorientare, halucinații auditive, halucinații vizuale, insomnie, modificări ale stării de dispoziție, dispoziție schimbătoare	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Experiența ulterioară punerii pe piață, privind siguranța (cu frecvență necunoscută)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee**	Amețeală	Senzație de arsură, sindrom de tunel carpian, tulburări de atenție, disgeuzie, hipoestezie, tulburări de memorie, parestezie, presincoapă, cefalee sinusală, somnolență, tremor	
Tulburări oculare			Hiperlacrimație	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări cardiace		Bradicardie**	Aritmie nodală, tahicardie*	Tulburare cardiacă, aritmii*
Tulburări vasculare			Hipertemie facială, hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee*	Tulburare la nivelul mucoasei nazale, iritație la nivelul gâtului	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, diaree, greață, constipație**, flatulență**	Dispepsie, vărsături, balonare abdominală*, steatoree*, scaune moi**, modificare de culoare a scaunului**, disconfort abdominal, distensie abdominală, gastrită, boală de reflux gastro-esofagian	Pancreatită acută, modificare a tranzitului intestinal, xerostomie, incontinență anală, scaun cu volum crescut, scaune frecvente, tulburare gastro-intestinală, tulburare de motilitate gastro-intestinală, hemoragie hemoroidală, odinofagie, acalazie esofagiană, mărire a glandei parotide, tenesme rectal	
Tulburări hepatobiliare	Litiază biliară**	Colecistită**, nămol biliar*, hiperbilirubinemie*	Obstrucție a ductului biliar, icter, sindrom post-colecistectomie, colică biliară, tulburare la nivelul vezicii biliare, steatoză hepatică	Hepatită acută fără colestază*, hepatită colestatică*, colestază*, icter colestatic*

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Experiența ulterioară punerii pe piață, privind siguranța (cu frecvență necunoscută)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit**, erupție cutanată tranzitorie**, alopecie*	Dermatită alergică, hiperhidroză, hipertricoză	Urticarie*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	Dorsalgie, ostealgie, durere costală, durere în zona inghinală, edem articular, spasme musculare, disconfort musculo-scheletic, durere musculo-scheletică, mialgie, durere la nivelul extremităților, edem al țesutului moale	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare ¹		Astenie, oboseală, edem periferic	Senzație anormală, senzație de modificare a temperaturii corporale, stare generală de rău, durere, sensibilitate, sete	
Investigații diagnostice		Valori ridicate la testele funcționale hepatice ²	Creștere a valorii creatinfosfokinazei sanguine, creștere a valorii creatininei sanguine, creștere a valorii lactat-dehidrogenazei sanguine, creștere a valorii ureei sanguine, murmur cardiac, ritm cardiac neregulat, creștere a valorii factorului de creștere pseudoinsulinic, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii tiroxinei, scădere ponderală, creștere ponderală	Creștere a valorii hormonului de creștere în sânge

* Aceste reacții adverse nu au fost observate cu Mycapssa. Frecvențele acestora au fost stabilite pe baza datelor provenite din utilizarea octreotidei injectabile

** Reacțiile adverse foarte frecvente sau frecvente raportate mai frecvent pentru octreotidă injectabilă față de Mycapssa

¹ Reacțiile la locul de administrare a injecției au fost raportate ca RAM foarte frecvente pentru octreotida injectabilă. Întrucât Mycapssa este destinat exclusiv administrării pe cale orală, această RAM nu este inclusă în tabel

² Pentru octreotida injectabilă au fost raportate niveluri crescute ale transaminazelor ca RAM frecvente și niveluri crescute ale fosfatazei alcaline și ale gama-glutamyltransferazei ulterior punerii medicamentului pe piață (cu frecvență necunoscută)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la nivelul vezicii biliare și conexe

S-a demonstrat că analogii de somatostatina inhibă contractilitatea vezicii biliare și determină scăderea secreției biliare, ceea ce poate duce la tulburări sau nămol la nivelul vezicii biliare. Dacă apare litiaza

biliară, aceasta este de obicei asimptomatică; litiaza simptomatică trebuie tratată fie prin tratament de dizolvare cu acizi biliari, fie prin intervenție chirurgicală.

Tulburări cardiace

Bradycardia este o reacție adversă observată în cazul analogilor de somatostatină. Modificările ECG observate în cazul octreotidei includ prelungire a intervalului QT, modificări de axă, repolarizare timpurie, tensiune joasă, tranziție R/S, evoluție timpurie a undei R și modificări nespecifice ale undei ST-T. Relația dintre aceste evenimente și octreotidă nu este stabilită, deoarece mulți dintre acești pacienți au boli cardiace subiacente (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

A fost raportat un număr limitat de supradozaje accidentale cu injecții cu octreotidă la adulți, copii și adolescenți. La adulți, dozele variază între 2400 și 6000 micrograme/zi, administrate prin perfuzie continuă (100-250 micrograme/oră) sau subcutanat (1500 micrograme de trei ori pe zi). Reacțiile adverse raportate au fost aritmie, hipotensiune arterială, stop cardiac, hipoxie cerebrală, pancreatită, steatoză hepatică, diaree, slăbiciune, letargie, pierdere ponderală, hepatomegalie și acidoză lactică.

La copii și adolescenți, dozele variază între 50 și 3000 micrograme/zi, administrate prin perfuzie continuă (2,1-500 micrograme/oră) sau subcutanat (50-100 micrograme). Singurul eveniment advers raportat a fost hiperglicemia ușoară.

Nu au fost raportate evenimente adverse neașteptate la pacienții cu cancer cărora li s-a administrat subcutanat octreotidă în doze de 3000-30000 micrograme/zi în doze divizate.

Abordarea terapeutică a supradozajului este simptomatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni hipofizari și hipotalamici și analogi, somatostatină și analogi, codul ATC: H01CB02

Mecanism de acțiune

Octreotida este o octapeptidă sintetică derivată din somatostatina naturală cu efecte farmacologice similare, dar cu o durată de acțiune considerabil prelungită. Inhibă secreția crescută patologic a GH și a peptidelor și serotoninei produse în sistemul endocrin gastro-entero-pancreatic (GEP).

La animale, octreotida reprezintă un inhibitor mai puternic de GH, glucagon și eliberare de insulină decât somatostatina, cu o mai mare selectivitate pentru GH și supresia glucagonului.

La subiecții sănătoși s-a demonstrat că octreotida inhibă:

- eliberarea de GH stimulată de arginină, hipoglicemia indusă de exerciții fizice și insulină,
- eliberarea postprandială de insulină, glucagon, gastrină, alte peptide din sistemul endocrin GEP și eliberarea de insulină și glucagon, stimulată de arginină,
- eliberarea stimulată de hormonul de eliberare a tirotropinei (TRH) a hormonului de stimulare tiroidiană (TSH).

Spre deosebire de somatostatină, octreotida inhibă secreția de GH în mod preferențial față de insulină, iar administrarea acesteia nu este urmată de hipersecreția de rebound a hormonilor (adică GH la pacienții cu acromegalie).

Efecte farmacodinamice

În cadrul unui studiu cu doză unică efectuat la voluntari sănătoși, s-a observat inhibarea GH la toți subiecții cărora li s-a administrat Mycapssa, comparativ cu nivelurile de GH anterioare administrării Mycapssa.

În cadrul unui studiu conceput pentru evaluarea duratei permeabilității intestinale crescute induse de Mycapssa, s-a observat o creștere a permeabilității paracelulare la 2 ore de la administrarea Mycapssa și revenirea la valoarea inițială la 5,5 ore de la administrarea Mycapssa. Permeabilitatea indusă de Mycapssa este complet reversibilă în acest interval de timp.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Mycapssa la pacienții cu acromegalie au fost stabilite în 3 studii clinice de fază 3: un studiu în regim deschis, randomizat, controlat activ, cu durată de 9 luni, precedat de o fază de inițiere de 6 luni (OOC-ACM-302); un studiu în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu durată de 9 luni (OOC-ACM-303); și un studiu în regim deschis, controlat la momentul inițial, cu durată de 7 luni (CH-ACM-01). Toate cele 3 studii au fost studii de conversie efectuate la pacienți cu acromegalie care au răspuns la tratamentul cu analogi injectabili de somatostatină. Toate cele 3 studii au inclus faze opționale de extensie în regim deschis. În toate cele 3 studii, doza inițială de Mycapssa a fost 40 mg (20 mg dimineața și 20 mg seara). Creșterea dozei de Mycapssa a fost permisă în timpul titrării dozei la 60 mg (40 mg dimineața și 20 mg seara) și la o doză maximă de 80 mg pe zi (40 mg dimineața și 40 mg seara) până când pacienții au fost considerați controlați în mod adecvat pe baza rezultatelor de biochimie și/sau opiniei clinice. Pacienților li s-a menținut apoi doza țintă până la finalul tratamentului.

Studiul OOC-ACM-302

În studiul controlat activ (OOC-ACM-302), 146 pacienți au început tratamentul inițial cu Mycapssa în intervalul de doze de rutină de la ultima injecție cu analog de somatostatină. Valoarea medie IGF-1 inițială a fost de 0,9 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). 116 pacienți (79,5%) au finalizat faza inițială cu durată de 6 luni; 30 pacienți (20,5%) au oprit tratamentul. Majoritatea motivelor frecvente de oprire a tratamentului în timpul fazei inițiale au fost eșecul tratamentului (5,5%) și evenimentele adverse (9,6%; în majoritate evenimente gastrointestinale ușoare până la moderate).

Dintre cei 146 pacienți înrolați, 92 pacienți (63,0%) au finalizat faza inițială și au fost controlați biochimic (ceea ce se definește ca IGF-1 $\leq 1,3$ ori LSVN și GH $< 2,5$ ng/ml). Acești pacienți au fost randomizați fie pentru a continua tratamentul cu Mycapssa, fie pentru a reveni la tratamentul anterior cu analogi injectabili de somatostatină.

Criteriul final principal de eficacitate al studiului OOC-ACM-302 a fost proporția de pacienți care au fost controlați biochimic pe tot parcursul fazei de tratament controlat randomizat (TCR) cu durată de 9 luni. Un pacient a fost considerat controlat biochimic dacă media ponderată în timp a IGF-1 pentru toate evaluările IGF-1 din timpul fazei TCR a fost $< 1,3$ ori LSVN.

90,9% dintre pacienții tratați cu Mycapssa față de 100% dintre pacienții tratați cu analogi injectabili de somatostatină au fost controlați biochimic pe tot parcursul fazei TCR. Criteriul final principal a îndeplinit criteriul de non-inferioritate prespecificat de -20% (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Rezultatele criteriului final principal al studiului OOC-ACM-302

	Mycapssa (N = 55)	Analogi injectabili de somatostatină (N = 37)
Analiza principală		
Controlați biochimic ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Diferență în proporțiile ajustate ²	-9,1	
ÎI 95%	(-19,9; 0,5)	

¹ Definit ca media ponderată în timp a IGF-1 pentru toate evaluările IGF-1 în timpul fazei TCR < 1,3 ori LSVN

² Diferența ajustată și ÎI au fost obținute prin metoda stratificată M&N

ÎI = interval de încredere; IGF-1 = factor de creștere pseudoinsulinic 1; M&N = Miettinen & Nurminen; TCR = tratament controlat randomizat; LSVN = limita superioară a valorilor normale

Tabelul 3 include date privind simptomele de acromegalie activă raportate în timpul fazelor inițială și TCR ale studiului OOC-ACM-302.

Tabelul 3: Proporția de pacienți cu simptome de acromegalie activă la pacienții care s-au înrolat în faza de tratament controlat randomizat a studiului OOC-ACM-302

	Faza inițială		Faza TCR	
	Analogi injectabili de somatostatină în faza inițială la momentul inițial (N = 92)	Finalul fazei inițiale Mycapssa (N = 92)	Finalul fazei TCR Analogi injectabili de somatostatină (N = 37)	Finalul fazei TCR Mycapssa (N = 55)
Simptom				
Artralgie	71	62	70	60
Edem la nivelul extremităților or	47	33	41	42
Transpirație	50	42	54	38
Oboseală	75	64	65	64
Cefalee	50	48	43	53

TCR = tratament controlat randomizat

Studiul OOC-ACM-303

Studiul controlat cu placebo OOC-ACM-303 a înrolat 56 pacienți. Valoarea medie IGF-1 la momentul inițial a fost de 0,8 ori LSVN. Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de proporția de pacienți ajustată în funcție de doza de somatostatină care au menținut răspunsul biochimic, definită similar criteriilor de includere printr-un nivel IGF-1 mai mic sau egal cu LSVN la finalul a 9 luni de tratament. 58,2% dintre pacienții tratați cu Mycapssa față de 19,4% dintre pacienții tratați cu placebo și-au menținut răspunsul biochimic (p = 0,0079; vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultatele criteriului final principal al studiului OOC-ACM-303

	Mycapssa (N = 28)	Placebo (N = 28)
Răspuns biochimic menținut ¹ , proporții ajustate ²	58,16	19,42
Diferență în proporțiile ajustate ²	38,74	
Î 95%	(10,68; 59,90)	
valoarea p	0,0079	

¹ Definit ca valoare medie a IGF-1 $\leq 1 \times$ LSVN după 9 luni de tratament. Oprirea prematură a fost considerată absență a răspunsului.

² Ajustată pentru grupul de tratament, doza de SRL la momentul inițial și nivelul IGF-1 la momentul inițial

Î = interval de încredere; IGF-1 = factor de creștere pseudoinsulinic 1; SRL = ligand al receptorilor de somatostatina; LSVN = limita superioară a valorilor normale

Studiul CH-ACM-01

Studiul controlat la momentul inițial CH-ACM-01 a înrolat 151 pacienți. Valoarea medie a IGF-1 la momentul inițial a fost de 0,9 ori LSVN. Criteriul final principal de eficacitate a fost proporția de respondenți la finalul fazei de tratament principal cu durata de 7 luni. Răspunsul a fost definit similar criteriilor de includere, ca niveluri ale IGF-1 mai mici de 1,3 ori LSVN și niveluri ale GH mai mici de 2,5 ng/ml. În mod global, 64,9% dintre pacienți au fost respondenți la finalul fazei principale de tratament (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele criteriului final principal al studiului CH-ACM-01

	Mycapssa (N = 151)
Respondenți ¹ , n (%)	98 (64,9)
Î 95% exact pentru % ²	(58,4; 74,2)

¹ Definit ca IGF-1 $< 1,3$ ori LSVN (ajustat în funcție de vârstă și sex) și GH integrat la 2 ore $< 2,5$ ng/ml după 7 luni de tratament (analiza LOCF)

² Obținut prin metoda Clopper-Pearson (exact)

Î = interval de încredere; GH = hormon de creștere; IGF-1 = factor de creștere pseudoinsulinic 1; LOCF = ultima observație reportată; LSVN = limita superioară a valorilor normale

Scorurile simptomelor individuale pentru edem la nivelul extremităților și artralgie a indicat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic la finalul perioadei principale de tratament, în timpul tratamentului cu Mycapssa, comparativ cu momentul inițial, în timpul tratamentului cu analogi injectabili de somatostatina ($p = 0,0165$, respectiv $p = 0,0382$).

Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Octreotida administrată oral se absoarbe în intestine pe cale paracelulară. Excipienții potențiatorului de permeabilitate tranzitorie (TPE®) din formulă facilitează absorbția octreotidei. În cadrul unui studiu clinic s-a demonstrat că excipienții TPE cresc absorbția intestinală pe cale paracelulară, utilizând testul raportului lactuloză-manitol (vezi pct. 4.5). S-a demonstrat că permeabilitatea crescută este tranzitorie și reversibilă (vezi pct. 5.1).

La subiecții sănătoși, expunerea sistemică, măsurată prin ASC, a unei doze orale unice de Mycapssa (20 mg acetat de octreotidă) a fost de 95% până la 100% dintr-o doză unică de acetat de octreotidă

administrată subcutanat (0,1 mg acetat de octreotidă), dovedind o expunere comparabilă. Concentrațiile maxime de octreotidă (C_{max}) au fost cu 22%-33% mai scăzute după administrarea orală în comparație cu calea subcutanată. Timpul de absorbție a fost mai lung după administrarea orală decât după administrarea subcutanată; concentrațiile maxime au fost atinse în medie după 1,67-2,5 ore de la administrarea orală și după 0,5 ore de la administrarea subcutanată.

După administrarea unei doze unice de Mycapssa, expunerea sistemică la octreotidă la subiecții sănătoși a crescut proporțional cu doza pentru doze între 3 și 40 mg. La pacienții cu acromegalie a existat o creștere asociată dozei a concentrațiilor plasmatice medii de octreotidă după administrarea pe termen lung de Mycapssa 40 mg (20 mg de două ori pe zi), 60 mg (40 mg dimineața/20 mg seara) și 80 mg (40 mg de două ori pe zi).

Efectul alimentelor asupra absorbției orale

În studiile efectuate la voluntari sănătoși, administrarea Mycapssa 20 mg cu alimente a dus la o scădere cu aproximativ 90% a gradului de absorbție. Mesele complete, cu conținut ridicat de grăsimi, administrate cu 1 oră înainte sau 2 ore după doză, au redus semnificativ absorbția Mycapssa (vezi pct. 4.2).

În toate studiile de fază 3, capsulele Mycapssa au fost administrate cu cel puțin 1 oră înainte sau cel puțin 2 ore după consumul oricăror alimente.

Distribuție

După injecția subcutanată, volumul de distribuție este de 0,27 l/kg, iar clearance-ul total din organism de 160 ml/minut. Legarea de proteinele plasmatice atinge 65%. Anvergura legării octreotidei de globulele sanguine este neglijabilă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea subcutanată este de 100 minute. Cea mai mare parte a peptidei se elimină prin materiile fecale, iar aproximativ 32% se excretă în urină în formă nemodificată.

Timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea orală a unei doze unice de Mycapssa a fost similar cu calea subcutanată (2,66 ore, respectiv 2,27 ore).

La pacienții cu acromegalie, eliminarea după administrarea pe termen lung a fost ușor mai lentă decât cea observată la voluntari sănătoși, cu valori medii aparente ale timpului de înjumătățire plasmatică la starea de echilibru cuprinse între 3,2 și 4,5 ore la toate dozele (20 mg, 40 mg, 60 mg și 80 mg). Eliminarea este finalizată la aproximativ 48 ore de la ultima doză la pacienții la care s-au atins concentrații plasmatice la starea de echilibru.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Expunerea la subiecții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] 15-29 ml/minut și 1,73 m²) nu a fost considerabil diferită de cea observată la subiecții sănătoși de control, echivalenți. Subiecții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesitau dializă au prezentat concentrații plasmatice medii mai mari decât cei cu insuficiență renală severă cu valori medii mai mari pentru concentrația plasmatică maximă, expunere (ASC) și timp de înjumătățire plasmatică, în concordanță cu un efect al insuficienței renale asupra expunerii la octreotidă (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Capacitatea de eliminare poate fi redusă la pacienții cu ciroză hepatică, dar nu și la pacienții cu boală a ficatului gras.

Parametrii farmacocinetici ai octreotidei după administrarea Mycapssa 10 mg sau 20 mg la subiecții cu ciroză stabilă și hipertensiune arterială portală (Child Pugh A sau B) au fost comparabili cu cei observați la voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu scor Child Pugh A sau B.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la animale cu doze unice și repetate de acetat de octreotidă, nu au evidențiat niciun aspect îngrijorător specific privind siguranța la om.

Studiile asupra funcției de reproducere efectuate la animale cu acetat de octreotidă nu au evidențiat dovezi de efecte teratogene, embrio-fetale sau alte efecte asupra funcției de reproducere cauzate de octreotidă la doze parentale de până la 1 mg/kg și zi. S-a observat o oarecare întârziere a creșterii fiziologice la puii de șobolan, care a fost tranzitorie și a putut fi atribuită inhibării GH determinată de activitatea farmacodinamică excesivă (vezi pct. 4.6).

Nu au fost efectuate studii specifice la șobolanii tineri. În studiile prenatale și postnatale efectuate asupra dezvoltării s-a observat o creștere și maturizare redusă la prima generație de pui (F1) ai femelelor cărora li s-a administrat octreotidă pe toată perioada sarcinii și lactației. A fost observată coborârea întârziată a testiculelor la puilul de sex masculin F1, însă fertilitatea puilor de sex masculin F1 afectați a rămas normală. Astfel, observațiile menționate mai sus au fost tranzitorii și s-au considerat a fi consecința inhibării GH.

Carcinogenitate/toxicitate cronică

La șobolanii cărora li s-a administrat acetat de octreotidă în doze subcutanate zilnice de până la 1,25 mg/kg greutate corporală, s-au observat fibrosarcoame, predominant la mai multe animale de sex masculin, la locul administrării injecției subcutanate după 52, 104 și 113/116 săptămâni. De asemenea, au apărut tumori locale la șobolanii de control, însă dezvoltarea acestor tumori a fost atribuită unei tulburări fibroplazice produse de efecte iritante susținute la locurile de administrare a injecției, amplificate de vehiculul acid lactic/manitol acid. Această reacție tisulară nespecifică pare a fi specifică șobolanilor. Nu au fost observate leziuni neoplazice nici la șoarecii cărora li s-au administrat injecții subcutanate zilnice cu octreotidă, în doze de până la 2 mg/kg timp de 98 săptămâni, nici la câinii tratați cu doze subcutanate zilnice de octreotidă timp de 52 săptămâni, nici la exemplarele de macac crabivlor tratate cu octreotidă 20 mg/zi administrată oral (sub formă de octreotidă capsule) timp de 9 luni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă
Caprilat de sodiu
Clorură de magneziu
Polisorbat 80
Monocaprilat de glicerină
Tricaprilat de glicerină
Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Acid metacrilic – copolimer de acrilat de etil (1:1)
Talc
Citrat de trietil
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Bicarbonat de sodiu
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Mycapssa poate fi păstrat scos din frigider timp de până la 1 lună, la o temperatură care nu trebuie să depășească 25 °C, după care medicamentul trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din policlorotrifluoretilenă [PCTFE]/polietilenă [PE]/policlorură de vinil [PVC]-aluminiiu.

Ambalaj cu 28 capsule gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pacienții trebuie instruiți să scoată cu grijă capsulele din blister. Pacienții trebuie să apese ușor în partea superioară sau inferioară a unei capsule; nu trebuie să apese în mijlocul unei capsule, deoarece acest lucru o poate deteriora. Dacă o capsulă este crăpată sau spartă, pacienții trebuie sfătuiți să o arunce și să scoată o capsulă nouă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMĂRUL(LE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1690/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mycapssa 20 mg capsule gastrorezistente
octreotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține acetat de octreotidă echivalent cu octreotidă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

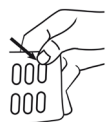
capsule gastrorezistente
28 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Cum se scoate capsula:



Apăsați UȘOR pe partea superioară sau inferioară a capsulei.



NU apăsați în mijlocul capsulei.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Pe durata utilizării, Mycapssa poate fi păstrat la o temperatură de maxim 25 °C timp de până la 1 lună.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1690/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Mycapssa

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mycapssa 20 mg capsule gastrorezistente
octreotidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Mycapssa 20 mg capsule gastrorezistente octreotidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Mycapssa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mycapssa
3. Cum să luați Mycapssa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mycapssa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mycapssa și pentru ce se utilizează

Mycapssa conține substanța activă octreotidă. Octreotida este o formă sintetică de somatostatina, o substanță naturală care controlează eliberarea hormonului uman de creștere. Octreotida acționează în același mod ca și somatostatina, dar acțiunea sa durează mai mult, deci nu trebuie să fie luată atât de des.

Mycapssa se utilizează pentru tratamentul de întreținere la adulții cu acromegalie, o afecțiune în care corpul produce o cantitate prea mare de hormon de creștere. Se utilizează la pacienții la care s-a demonstrat deja că medicamentele precum somatostatina aduc beneficii.

În mod normal, hormonul de creștere reglează creșterea țesuturilor, organelor și oaselor. În acromegalie, producția crescută de hormon de creștere (de obicei din cauza unei tumori necanceroase la nivelul glandei hipofize) duce la mărirea oaselor și a anumitor țesuturi și la simptome precum durere de cap, transpirație excesivă, amorțire a mâinilor și labelor picioarelor, oboseală și durere articulară. Tratamentul cu Mycapssa poate contribui la ameliorarea simptomelor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mycapssa

Nu luați Mycapssa

- dacă sunteți alergic la octreotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

Atenționări și precauții

Înainte să luați Mycapssa sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți:

- **probleme la nivelul inimii sau al circulației sanguine**, deoarece medicamentul poate afecta ritmul cardiac și regularitatea bătăilor inimii dumneavoastră.
- **probleme la nivelul vezicii biliare**. Octreotida poate determina formarea de pietre la vezica biliară, iar medicul dumneavoastră vă va recomanda ecografii pentru a verifica acest lucru, de obicei o dată la 6-12 luni în timp ce sunteți tratat cu acest medicament.

- **diabet zaharat**, deoarece Mycapssa vă poate afecta zahărul din sânge. În timpul utilizării pe termen lung pot apărea concentrații persistente crescute de zahăr în sânge. Au fost raportate, de asemenea, niveluri scăzute de zahăr în sânge. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă poate recomanda monitorizarea nivelului de zahăr din sânge și tratament pentru diabetul zaharat. Dacă aveți diabet zaharat de tip I și sunteți tratat cu insulină, este posibil să fie necesar ca dozele dumneavoastră să fie reduse în timpul tratamentului cu Mycapssa.
- ați avut vreodată **deficit de vitamina B12**. Dacă aveți antecedente de deficit de vitamina B12, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice periodic concentrația de vitamina B12 în timpul tratamentului cu Mycapssa, deoarece acest medicament poate scădea concentrațiile de vitamina B12 în sânge.

Monitorizare în timpul tratamentului

Tumorile glandei hipofize care produc hormon de creștere în exces și duc uneori la acromegalie se extind, provocând complicații grave, de exemplu problemele de vedere. Este esențial ca dezvoltarea tumorii să fie monitorizată în timp ce luați Mycapssa. Dacă apar semne de extindere a tumorii, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un tratament diferit.

Medicul va verifica periodic funcționarea ficatului dumneavoastră în timpul tratamentului și va verifica, de asemenea, funcția tiroidiană atunci când tratamentul cu Mycapssa se prelungește.

Copii și adolescenți

Mycapssa nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani, deoarece nu se cunoaște dacă este sigur sau eficace la această grupă de vârstă.

Mycapssa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente, deoarece acestea pot schimba modul în care acționează Mycapssa:

- medicamente care controlează sau reduc acidul din stomac
- metoclopramidă: un medicament utilizat pentru a trata greața și vărsăturile
- loperamidă: un medicament utilizat pentru a trata diareea

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, care pot fi afectate atunci când sunt utilizate împreună cu Mycapssa. Dacă luați aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul să vă ajusteze dozele acestor medicamente:

- medicamente numite beta-blocante, utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute, a bolilor de inimă sau a altor boli
- medicamente numite blocante ale canalelor de calciu, utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute sau a bolilor de inimă
- hidroclorotiazidă: un medicament utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute și a edemelor țesuturilor cauzate de excesul de lichid
- chinidină: un medicament utilizat pentru tratarea ritmului neregulat al inimii
- lisinopril: un medicament utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute și a altor boli de inimă și al anumitor boli de rinichi
- digoxină: un medicament utilizat pentru tratarea inimii slăbite și a bătailor neregulate ale inimii
- medicamente pentru tratarea echilibrului hidroelectrolitic
- insulină sau alte medicamente pentru tratarea diabetului zaharat
- ciclosporină: un medicament utilizat pentru a suprima respingerea transplantului, pentru a trata boli de piele severe, inflamația severă la nivelul ochilor și al articulațiilor
- bromocriptină: un medicament utilizat pentru tratarea bolii Parkinson și a altor boli (de exemplu tumori la nivelul glandei hipofize) și pentru a ajuta la înțărare
- contraceptive orale, de exemplu pilule contraceptive: un medicament utilizat pentru prevenirea sarcinii sau pentru tratarea sângerărilor menstruale masive

Mycapssa poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale orale care conțin progestogeni.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Evitați să luați Mycapssa în timpul sarcinii și alăptării. Aceasta este o măsură de precauție, deoarece există informații limitate privind utilizarea Mycapssa în timpul sarcinii și alăptării.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Mycapssa. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele adecvate, deoarece Mycapssa poate reduce eficacitatea contraceptivelor orale care conțin progestogeni. Dacă utilizați astfel de contraceptive, se recomandă să folosiți alte metode contraceptive ne hormonale sau să adăugați o metodă de siguranță în timp ce luați Mycapssa.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mycapssa nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în cazul în care capacitatea dumneavoastră de a reacționa este redusă din cauza reacțiilor adverse precum amețea, slăbiciune/oboseală sau durere de cap.

Mycapssa conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Mycapssa

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială recomandată este de 1 capsulă de două ori pe zi.

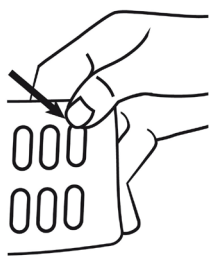
Medicul va crește treptat doza în trepte a câte 1 capsulă pe zi pentru a vă controla în mod adecvat boala, până la o doză zilnică **maximă** recomandată de **4 capsule**. Medicul dumneavoastră vă va verifica simptomele și concentrațiile unei substanțe numite factor de creștere pseudoinsulinic o dată la 2 săptămâni sau aproximativ cu această frecvență, după fiecare creștere a dozei, pentru a verifica modul în care corpul dumneavoastră răspunde la noua doză și pentru a găsi doza corectă pentru dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă va verifica simptomele mai puțin frecvent după ce ajungeți la o doză zilnică regulată. În timpul acestor verificări, medicul dumneavoastră se va asigura că medicamentul încă acționează bine în cazul dumneavoastră.

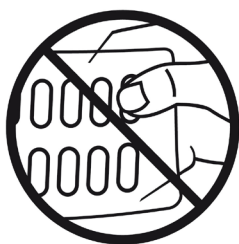
Mod de utilizare

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Înghițiți capsula întreagă cu un pahar cu apă, cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după ce ați consumat orice alimente. Se recomandă să aveți un program de rutină pentru a lua Mycapssa în fiecare zi în asocieră cu alimente (de exemplu luați Mycapssa în mod obișnuit cu cel puțin 1 oră înainte de micul dejun și cel puțin 2 ore după cină).

Cum să scoateți o capsulă din blister:
Apăsați UȘOR pe partea superioară sau inferioară a capsulei.



NU apăsați în mijlocul capsulei. Acest lucru ar putea-o deteriora.
Dacă o capsulă este crăpată sau spartă, aruncați-o (eliminați-o) și scoateți altă capsulă.



Dacă luați mai mult Mycapssa decât trebuie

Dacă ați luat din greșală mai mult Mycapssa decât trebuie, încetați să luați acest medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Mycapssa

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Administrați o doză imediat ce vă amintiți, atât timp cât aceasta este administrată cu cel puțin 6 ore înainte de următoarea doză programată. În caz contrar, omiteți doza uitată și luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați Mycapssa

Nu încetați să luați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să luați Mycapssa, simptomele de acromegalie pot reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pot apărea reacții adverse cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere abdominală (de stomac)
- diaree
- greață
- nivel crescut al zahărului în sânge
- durere de cap
- constipație
- gaze
- pietre la vezica biliară

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- amețelă

- disconfort, balonare sau umflare a abdomenului (stomacului)
- indigestie
- inflamație a mucoasei stomacului
- boală cauzată de refluxul sucurilor gastrice
- vărsături
- durere articulară
- slăbiciune, oboseală
- umflare a brațelor și/sau a picioarelor
- creștere a nivelurilor enzimelor ficatului
- nivel scăzut al zahărului în sânge
- modificare de culoare a scaunului, scaun moale
- pierdere a poftei de mâncare
- încetinire a bătăilor inimii
- dificultăți de respirație
- exces de grăsime în scaun
- inflamație acută a vezicii biliare
- îngroșare a bilei
- creștere a nivelului de bilirubină în sânge, un produs rezidual rezultat din descompunerea globulelor roșii din sânge
- mâncărimi, erupție trecătoare pe piele
- cădere a părului
- probleme tiroidiene

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- inflamație a pungilor anormale la nivelul peretelui intestinului gros
- inflamație a mucoasei stomacului și intestinului
- herpes (afte) la nivelul mucoasei bucale
- tumoare neagresivă a vaselor sanguine hepatice
- scădere a numărului de globule albe în sânge
- scădere a poftei de mâncare
- diabet zaharat
- deshidratare
- valori crescute ale grăsimii din sânge, trigliceridelor
- agitație
- anxietate
- depresie, dezorientare, modificări ale stării de dispoziție, dispoziție schimbătoare
- halucinații auditive, halucinații vizuale
- dificultăți de somn
- durere, amorțeală și furnicături la nivelul încheieturii mâinii sau al mâinii
- tulburări de atenție
- tulburări ale gustului
- tulburări de memorie
- senzație anormală, de exemplu simț redus la atingere, senzație de arsură, înțepături, furnicături și mâncărimi
- senzație de leșin
- durere de cap cauzată de blocarea sinusurilor
- somnolență
- tremurat
- lacrimație crescută
- bătăi neregulate ale inimii, bătăi rapide ale inimii
- înroșire bruscă a pielii și senzație de căldură puternică
- tensiune arterială scăzută
- tulburare la nivelul mucoasei din interiorul nasului, iritație la nivelul gâtului
- inflamație acută a pancreasului
- modificări de tranzit intestinal
- gură uscată
- incontinență fecală, scaun cu volum crescut

- scaune dese
- tulburări la nivelul stomacului și intestinului, de exemplu tulburări de motilitate
- hemoroizi cu sângerare
- durere la înghițire
- o tulburare numită acalazie, care poate face ca sfincterul inferior din esofag să rămână închis, cauzând dificultăți la înghițire
- mărire a glandei parotide (maxilarului)
- senzație de golire incompletă a intestinului
- obstrucție a canalului biliar
- îngălbenire a pielii, a organelor interne și/sau a albului ochilor
- acuze după îndepărtarea chirurgicală a vezicii biliare numite sindrom postcolecistectomie
- criză de vezică biliară, tulburare la nivelul vezicii biliare
- ficat gras
- inflamație alergică a pielii
- transpirație crescută
- o afecțiune manifestată prin păr excesiv pe corp
- durere, de exemplu durere de spate, durere de oase, durere de coaste, durere în zona inghinală
- umflare a articulațiilor
- spasme musculare
- disconfort sau durere la nivelul mușchilor și scheletului
- durere la nivelul brațelor și picioarelor
- umflare a țesuturilor moi
- senzație anormală sau stare de rău
- senzație de modificare a temperaturii corporale
- sensibilitate
- sete
- murmur al inimii
- creștere sau scădere în greutate
- creștere a nivelurilor sanguine de:
 - creatinfosfokinază
 - creatinină
 - lactat dehidrogenază
 - uree
 - factor de creștere pseudoinsulinic
 - lipază
 - tiroxină

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- afectare a inimii
- creștere a nivelurilor de hormon de creștere în sânge
- scădere a numărului de trombocite, care poate duce la învinetire sau sângerare
- reacții alergice severe sau alte reacții alergice
- ritm anormal al inimii
- inflamație a ficatului
- flux biliar redus
- icter
- urticarie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Ac acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mycapssa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Mycapssa poate fi păstrat scos din frigider timp de până la 1 lună, dar nu poate fi păstrat la temperaturi de peste 25 °C, după care medicamentul trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mycapssa

- Substanța activă este octreotida. O capsulă conține acetat de octreotidă echivalent cu octreotidă 20 mg.
- Celelalte componente sunt povidonă, caprilat de sodiu, clorură de magneziu, polisorbitat 80, monocaprilat de glicerină, tricaprilat de glicerină, gelatină, dioxid de titan (E171), acid metacrilic - copolimer de acrilat de etil (1:1), talc, citrat de trietil, dioxid de siliciu coloidal anhidru, bicarbonat de sodiu, laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2 „Mycapssa conține sodiu”).

Cum arată Mycapssa și conținutul ambalajului

Mycapssa sunt capsule gastrorezistente de culoare albă (capsulă gastrorezistentă). Sunt ambalate în blistere din plastic/aluminiu într-o cutie.

Mărime de ambalaj: 28 capsule gastrorezistente

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricantul

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.