

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mycapssa 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje oktreotidacetát zodpovedajúci 20 mg oktreotidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula (gastrorezistentná kapsula)

Biele, želatínové tvrdé kapsuly veľkosti 0 s enterickým obalom

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Mycapssa je určený na udržiavaciu liečbu u dospelých pacientov s akromegáliou, ktorí odpovedali na liečbu analógmi somatostatínu a túto liečbu tolerovali.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba sa môže začať kedykoľvek po injekcii analógu somatostatínu a predtým, ako by sa mala podať ďalšia injekcia. Liečba injekčne podávaným analógom somatostatínu sa má ukončiť. Liečba sa má začať dávkou 40 mg denne, podávanou ako 20 mg dvakrát denne. Počas titrácie dávky sa majú hladiny inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) a prejavy a príznaky pacienta sledovať každé 2 týždne alebo podľa uváženia lekára, na základe čoho sa má zvážiť úprava dávky. Dávka sa má zvyšovať v krokoch po 20 mg denne na dosiahnutie primeranej kontroly.

Dávky 60 mg denne sa majú podávať ako 40 mg ráno a 20 mg večer. Dávky 80 mg denne sa majú podávať ako 40 mg ráno a 40 mg večer.

Maximálna odporúčaná dávka je 80 mg denne.

U pacientov, ktorí dostávajú stabilnú dávku lieku Mycapssa, sa majú podľa uváženia lekára pravidelne sledovať hladiny IGF-1 a hodnotiť príznaky.

Ak sa po liečbe maximálnou odporúčanou dávkou 80 mg denne neudržia hladiny IGF-1 alebo ak pacient netoleruje liečbu liekom Mycapssa, má sa zvážiť prerušenie liečby liekom Mycapssa a prechod na iný analóg somatostatínu.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka lieku Mycapssa, má sa užiť čo najskôr a najmenej 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou, inak sa vynechaná dávka nemá užiť.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov liečených oktreotidom sa nepreukázala znížená znášateľnosť alebo zmenené požiadavky na dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s Childovou-Pughovou triedou A a alebo B nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pacienti s Childovou-Pughovou triedou C neboli skúmaní; pri zahájení liečby liekom Mycapssa u týchto pacientov sa odporúča starostlivé sledovanie.

U pacientov s cirhózou pečene sa môže predĺžiť polčas rozpadu lieku, čo si vyžaduje úpravu udržiavacej dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (ESRD) dochádza k významnému zvýšeniu expozície oktreotidu. Pacienti s ESRD majú začať liečbu s 20 mg lieku Mycapssa denne. Udržiavacia dávka sa má upraviť na základe hladín IGF-1, prejavov a príznakov pacienta a znášanlivosti.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Mycapssa u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsuly Mycapssa sa majú prehltnúť celé a zapiť pohárom vody najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo najmenej 2 hodiny po jedle. Na minimalizovanie variability u jednotlivých pacientov sa odporúča rutinné užívanie kapsúl Mycapssa vo vzťahu k jedlu každý deň (napríklad sa má liek Mycapssa užívať rutinne najmenej 1 hodinu pred raňajkami a najmenej 2 hodiny po večeri) (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Keďže nádory hypofýzy vylučujúce rastový hormón (GH) sa niekedy môžu zväčšovať a spôsobovať závažné komplikácie (napr. poruchy zorného poľa), je nevyhnutné, aby boli všetci pacienti starostlivo sledovaní. Ak sa objavia dôkazy o expanzii nádoru, môžu byť vhodné alternatívne postupy.

Terapeutické prínosy zníženia hladín GH a normalizácie koncentrácie IGF-1 u pacientok s akromegaliou môžu potenciálne obnoviť fertilitu. Pacientky vo fertílom veku majú byť poučené o tom, aby v prípade potreby používali počas liečby oktreotidom primeranú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

U pacientov, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu oktreotidom, sa má sledovať funkcia štítnej žľazy.

Počas liečby oktreotidom sa má sledovať funkcia pečene.

Kardiovaskulárne príhody

Hlásené boli bradykardia a nodálna arytmia (pozri časť 4.8). Môže byť potrebná úprava dávky liekov ako sú betablokátory, blokátory vápnikových kanálov alebo látky na kontrolu rovnováhy tekutín a elektrolytov (pozri časť 4.5).

Žlčník a s ním súvisiace udalosti

Počas liečby oktreetidom bola hlásená cholelitiáza, ktorá môže byť spojená s cholecystitídou (pozri časť 4.8). Okrem toho boli hlásené prípady cholangitídy ako komplikácie cholelitiázy u pacientov, ktorí dostávali injekcie oktreetidu po uvedení lieku na trh.

Počas liečby liekom Mycapssa sa odporúča ultrazvukové vyšetrenie žlčníka približne v 6- až 12-mesačných intervaloch.

Metabolizmus glukózy

Vzhľadom na jeho inhibičný účinok na GH, glukagón a inzulín môže oktreetid ovplyvňovať reguláciu glukózy. Môže byť zhoršená postprandiálna glukózová tolerancia. Ako sa hlásilo u pacientov liečených subkutánnym oktreetidom, v niektorých prípadoch môže byť v dôsledku chronického podávania navodený stav pretrvávajúcej hyperglykémie. Bola tiež hlásená hypoglykémia.

Potreby inzulínu u pacientov liečených na diabetes mellitus typu I sa môžu podávaním oktreetidu znížiť. U nediabetikov a diabetikov II. typu s čiastočne neporušenými inzulínovými rezervami môže podávanie oktreetidu viesť k postprandiálnemu zvýšeniu glykémie. Z tohto dôvodu sa odporúča sledovať glukózovú toleranciu a antidiabetickú liečbu.

Výživa

Oktreetid môže u niektorých pacientov zmeniť absorpciu tukov z potravy.

U niektorých pacientov liečených oktreetidom sa pozorovala znížená hladina vitamínu B12 a abnormálne výsledky Schillingových testov. Počas liečby liekom Mycapssa sa u pacientov, ktorí majú nedostatok vitamínu B12 v anamnéze odporúča sledovať hladinu vitamínu B12.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na liek Mycapssa

Zistilo sa, že súbežné podávanie lieku Mycapssa s esomeprazolom znižuje biologickú dostupnosť lieku Mycapssa. Lieky, ktoré menia pH hornej časti gastrointestinálneho traktu (napr. iné inhibítory protónovej pumpy, antagonisti H₂-receptorov a antacidá), môžu ovplyvniť absorpciu lieku Mycapssa a viesť k zníženiu biologickej dostupnosti. Pri súbežnom podávaní lieku Mycapssa s inhibítormi protónovej pumpy, antagonistami H₂-receptorov alebo antacidami môžu byť potrebné zvýšené dávky lieku Mycapssa.

Súbežné podávanie lieku Mycapssa metoklopramidom znížilo hodnoty C_{max} a AUC oktreetidu v priemere o približne 5 % a 11 %. Liek Mycapssa sa má titrovať podľa indikácie na klinický/biochemický účinok.

Súbežné podávanie lieku Mycapssa s loperamidom znížilo hodnoty C_{max} a AUC oktreetidu v priemere o približne 9 % a 3 %. Liek Mycapssa sa má titrovať podľa indikácie na klinický/biochemický účinok.

Účinnok lieku Mycapssa na iné lieky

Zúčastnené sú viaceré mechanizmy ako je inhibícia enzýmov cytochrómu P450 v dôsledku potlačenia rastového hormónu, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka alebo v niektorých prípadoch možná zvýšená permeabilita, čo môže viesť k liekovým interakciám. Liekové interakcie sa preto môžu medzi jednotlivými liekmi líšiť. V dôsledku toho sa majú iné lieky s úzkym terapeutickým indexom používať opatrne a dávky sa majú podľa potreby upraviť.

V klinickej štúdií sa použitím testu pomeru laktulózy k manitolu preukázalo, že pomocné látky, prechodné posilňovače permeability (*transient permeability enhancer*, TPE®), zvyšujú črevnú absorpciu oktreotidu prostredníctvom paracelulárneho transportu (pozri časť 5.1). Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s inými liekmi, ktoré sa transportujú paracelulárnou cestou (napr. alendronát alebo dezmpresín).

Pri súbežnom podávaní lieku Mycapssa môže byť potrebná úprava dávky liekov ako sú betablokátory, blokátory vápnikových kanálov alebo látky na kontrolu rovnováhy tekutín a elektrolytov (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie hydrochlorotiazidu (HCTZ) a lieku Mycapssa viedlo k 9 % zníženiu hodnoty C_{max} a 19 % zníženiu hodnoty $AUC_{(0-5)}$ HCTZ. Môže byť potrebná úprava dávky HCTZ.

Pri súbežnom podávaní lieku Mycapssa môže byť potrebná úprava dávky inzulínu a antidiabetických liekov (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie metformínu a lieku Mycapssa nevedlo k žiadnym významným zmenám v skorej expozícii metformínu.

Zistilo sa, že oktreotid znižuje črevnú absorpciu cyklosporínu (71 % zníženie hodnoty C_{max} a 63 % zníženie hodnoty $AUC_{(inf)}$). Môže byť potrebná úprava dávky cyklosporínu.

Pre injekcie oktreotidu sa zistilo oneskorenie črevnej absorpcie cimetidínu, Môže byť potrebná úprava dávky cimetidínu.

Súbežné podávanie injekcií oktreotidu a bromokriptínu zvyšuje biologickú dostupnosť bromokriptínu. Môže byť potrebná úprava dávky bromokriptínu.

Súbežné podávanie lizinoprilu a lieku Mycapssa zvyšuje biologickú dostupnosť lizinoprilu (50 % zvýšenie hodnoty C_{max} a 40 % zvýšenie hodnoty $AUC_{(0-12)}$). Pri súbežnom podávaní s liekom Mycapssa môže byť potrebná úprava dávky lizinoprilu.

Zistilo sa, že súbežné podávanie digoxínu a lieku Mycapssa znižuje rýchlosť absorpcie digoxínu.

Súbežné podávanie levonorgestrelu a lieku Mycapssa znižuje biologickú dostupnosť levonorgestrelu (38 % zníženie hodnoty C_{max} a 24 % zníženie hodnoty $AUC_{(0-5)}$), čo môže znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie obsahujúcej progestagény (pozri časť 4.6).

Súbežné podávanie warfarínu a lieku Mycapssa nevedlo k žiadnym významným zmenám v skorej expozícii warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia,

Ženy vo fertilnom veku

Pacientky vo fertilnom veku majú byť poučené o tom, aby v prípade potreby používali počas liečby oktreotidom primeranú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie lieku Mycapssa s levonorgestrelom znižuje biologickú dostupnosť levonorgestrelu (pozri časť 4.5). Znížená biologická dostupnosť môže potenciálne znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie obsahujúcej progestagény. Ženám sa má odporučiť používanie alternatívnej nehormonálnej metódy antikoncepcie alebo záložnej metódy, ak používajú liek Mycapssa spolu s perorálnou antikoncepciou.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití oktreotidu u gravidných žien a približne v jednej tretine prípadov nie sú výsledky gravidity známe. Väčšina hlásení bola prijatá pri používaní oktreotidu po uvedení lieku na trh a viac ako 50 % exponovaných gravidít bolo hlásených u pacientok s akromegáliou. Väčšina žien bola vystavená oktreotidu počas prvého trimestra gravidity v dávkach od 100-1 200 mikrogramov/deň subkutánneho oktreotidu alebo 10-40 mg/mesiac oktreotidu s predĺženým uvoľňovaním. Vrodené anomálie boli hlásené približne v 4 % prípadov gravidity, ktorých výsledok je známy. V týchto prípadoch nie je podozrenie na kauzálny vzťah s oktreotidom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Mycapssa počas gravidity (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa oktreotid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie oktreotidu do materského mlieka. Riziko u novorodencov nemôže byť vylúčené. Mycapssa sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie je známe, či má oktreotid účinok na fertilitu u ľudí. U mužských potomkov matiek liečených počas gravidity a dojčenia sa zistil neskorý zostup semenníkov. Oktreotid však pri dávkach do 1 mg/kg telesnej hmotnosti na deň neovplyvnil fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mycapssa nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo používaní strojov, ak sa u nich počas liečby liekom Mycapssa vyskytnú závraty, asténia/únava alebo bolesť hlavy.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby liekom Mycapssa sú väčšinou mierne až stredne závažné gastrointestinálne poruchy, pričom najčastejšie boli hlásené bolesť brucha, hnačka a nevoľnosť. Je známe, že celková frekvencia gastrointestinálnych nežiaducich reakcií sa pri pokračujúcej liečbe časom znižuje.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce liekové reakcie uvedené nižšie boli zhromaždené z klinických štúdií a zo skúseností s bezpečnosťou oktreotidu po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce liekové reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa nasledujúcej klasifikácie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Hlásenie o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (frekvencia nie je známa) |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcie a nákazy | | | divertikulitída, gastroenteritída, vírusová gastroenteritída, orálny herpes | |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | | | hemangióm pečene | |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | | leukopénia | trombocytopénia* |
| Poruchy imunitného systému | | | | anafylaxia*, alergia/reakcie z precitlivenosti* |
| Poruchy endokrinného systému | | hypotyreóza*, porucha štítnej žľazy (napr. znížená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu, znížená hladina celkového T4 a znížená hladina voľného T4)* | | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | hyperglykémia** | hypoglykémia**, porucha glykémie nalačno**, anorexia* | znížená chuť do jedla, diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, dehydratácia* | |
| Psychické poruchy | | | agitácia, úzkosť, depresia, dezorientácia, sluchové halucinácie, zrakové halucinácie, nespavosť, zmena nálady, výkyvy nálady | |

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Hlásenie o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (frekvencia nie je známa) |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy** | závrat | pocit pálenia, syndróm karpálneho tunela, porucha pozornosti, dysgeúzia, hypoestézia, porucha pamäti, parestézia, presynkopa, sínusová bolesť hlavy, somnolencia, tremor | |
| Poruchy oka | | | zvýšené slzenie | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | vertigo | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | bradykardia** | nodálna arytmia, tachykardia* | poruchy srdca, arytmie* |
| Poruchy ciev | | | sčervenanie, hypotenzia | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | dyspnoe* | poruchy nosovej sliznice, podráždenie hrdla | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, zápcha**, plynatosť** | dyspepsia, vracanie, nadúvanie brucha*, steatorea*, mäkká stolica**, zmena farby stolice**, nepríjemné pocity v bruchu, abdominálna distenzia, gastritída, gastroezofageálna refluxná choroba | akútna pankreatitída, zmena črevného návyku, sucho v ústach, fekálna inkontinencia, zvýšený objem stolice, časté stolice, gastrointestinálne poruchy, poruchy motility gastrointestinálneho traktu, hemoroidálne krvácanie, odynofágia, ezofageálna achalázia, zväčšenie príušnej žľazy, rektálny tenezmus | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | cholelitiáza** | cholecystitída*, biliárny kal*, hyperbilirubinémia* | obštrukcia žlčovodu, žltáčka, postcholecystektomický syndróm, žlčová kolika, porucha žlčníka, steatóza pečene | akútna hepatitída bez cholestázy*, cholestatická hepatitída*, cholestáza*, cholestatická žltáčka* |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | pruritus**, vyrážka**, alopecia* | alergická dermatitída, hyperhidróza, hypertrichóza | urtikária* |

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Hlásenie o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (frekvencia nie je známa) |
|------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | artralgia | bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť bokov, bolesť slabín, opuch kĺbov, svalové kŕče, muskuloskeletálny diskomfort, muskuloskeletálna bolesť, myalgia, bolesť končatín, opuch mäkkých tkanív | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania ¹ | | asténia, únava, periférny opuch | abnormálny pocit, pocit zmeny telesnej teploty, malátnosť, bolesť, citlivosť, smäd | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | zvýšené hodnoty pečeňových testov ² | zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená močovina v krvi, srdcový šelest, nepravidelná srdcová frekvencia, zvýšený rastový faktor podobný inzulínu, zvýšená lipáza, zvýšený tyroxín, znížená telesná hmotnosť, zvýšená telesná hmotnosť | zvýšená hladina rastového hormónu v krvi |

* Tieto nežiaduce reakcie sa pri liečbe liekom Mycapssa nepozorovali. Ich frekvencie boli stanovené na základe údajov injekčne podávaného oktreetidu

** Veľmi časté alebo časté nežiaduce reakcie hlásené častejšie pri injekčne podávanom oktreetide ako pri lieku Mycapssa

¹ Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené ako veľmi časté nežiaduce liekové reakcie pre injekčne podávaný oktreetid. Keďže liek Mycapssa je určený len na perorálne podávanie, táto nežiaduca lieková reakcia nie je uvedená v tabuľke.

² Pri injekčne podávanom oktreetide boli zvýšené hladiny transamináz hlásené ako časté nežiaduce liekové reakcie a po uvedení lieku na trh boli hlásené zvýšené hladiny alkalickéj fosfatázy a gamaglutamyltransferázy (frekvencia nie je známa).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Žlčník a s ním súvisiace reakcie

Preukázalo sa, že analógy somatostatínu inhibujú kontraktilitu žlčníka a znižujú sekréciu žlče, čo môže viesť k abnormalitám žlčníka alebo žlčového blata. Ak sa vyskytnú žlčové kamene, sú zvyčajne asymptomatické; symptomatické kamene sa majú liečiť buď rozpúšťacou liečbou žlčovými kyselinami alebo chirurgicky.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Bradykardia je nežiaducou reakciou pri analógoch somatostatínu. Zmeny EKG pozorované pri oktreetide zahŕňajú predĺženie intervalu QT, posuny osí, skorú repolarizáciu, nízke napätie, prechod R/S, skorú progresiu vlny R a nešpecifické zmeny vlny ST-T. Súvislosť týchto udalostí s oktreetidom nie je stanovená, pretože mnohí z týchto pacientov majú základné srdcové ochorenia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U dospelých a detí bol hlásený obmedzený počet náhodných predávkovaní injekciami oktreetidu. U dospelých sa dávky pohybovali od 2 400 do 6 000 mikrogramov/deň podávaných kontinuálnou infúziou (100-250 mikrogramov/hodinu) alebo subkutánne (1 500 mikrogramov trikrát denne). Hlásené nežiaduce účinky boli arytmia, hypotenzia, zástava srdca, hypoxia mozgu, pankreatitída, steatóza pečene, hnačka, slabosť, letargia, úbytok telesnej hmotnosti, hepatomegália a laktátová acidóza.

U detí sa dávky pohybovali od 50 do 3 000 mikrogramov/deň podávaných kontinuálnou infúziou (2,1-500 mikrogramov/hodinu) alebo subkutánne (50-100 mikrogramov). Jedinou hlásenou nežiaducou udalosťou bola mierna hyperglykémia.

U pacientov s rakovinou, ktorí dostávali oktreetid subkutánne v dávkach 3 000-30 000 mikrogramov/deň ako rozdelené dávky neboli hlásené žiadne neočakávané nežiaduce účinky.

Liečba predávkovania je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypofyzárne a hypotalamické hormóny a analógy, somatostatín a analógy, ATC kód: H01CB02

Mechanizmus účinku

Oktreetid je syntetický oktapeptidový derivát prirodzene sa vyskytujúceho somatostatínu s podobnými farmakologickými účinkami, ale s podstatne dlhším trvaním účinku. Inhibuje patologicky zvýšenú sekréciu GH a peptidov a serotonínu produkovaných gastroenteropankreatickým (GEP) endokrinným systémom.

U zvierat je oktreetid silnejším inhibítorom uvoľňovania GH, glukagónu a inzulínu ako somatostatín, s väčšou selektivitou pre supresiu GH a glukagónu.

U zdravých jedincov sa preukázalo, že oktreetid inhibuje:

- uvoľňovanie GH stimulované arginínom, hypoglykémiu indukovanú cvičením a inzulínom,
- postprandiálne uvoľňovanie inzulínu, glukagónu, gastrínu, iných peptidov endokrinného systému GEP a arginínom stimulované uvoľňovanie inzulínu a glukagónu,
- uvoľňovanie hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) stimulované hormónom uvoľňujúcim tyreotropín (TRH).

Na rozdiel od somatostatínu oktreetid inhibuje sekréciu GH prednostne pred inzulínom a po jeho podaní nenasleduje opätovná hypersekrécia hormónov (t.j. GH u pacientov s akromegáliou).

Farmakodynamické účinky

V štúdií s jednorazovou dávkou vykonanej u zdravých dobrovoľníkov sa u všetkých jedincov, ktorí dostávali liek Mycapssa, pozorovala inhibícia GH v porovnaní s hladinami GH pred podaním lieku Mycapssa.

V štúdií zameranej na vyhodnotenie trvania zvýšenej črevnej permeability vyvolanej liekom Mycapssa sa zvýšenie paracelulárnej permeability pozorovalo 2 hodiny po podaní lieku Mycapssa a do 5,5 hodiny po podaní lieku Mycapssa sa vrátilo na východiskovú hodnotu. Permeabilita indukovaná liekom Mycapssa je v tomto časovom rámci úplne reverzibilná.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku Mycapssa u pacientov s akromegáliou boli stanovené v 3 klinických skúšaní fázy 3: 9-mesačná, randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia, ktorej predchádzala 6-mesačná úvodná fáza (OOC-ACM-302); 9-mesačná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia (OOC-ACM-303) a 7-mesačná, otvorená štúdia kontrolovaná od začiatku liečby (CH-ACM-01). Všetky 3 štúdie boli štúdie prechodu u pacientov s akromegáliou, ktorí odpovedali na liečbu injekčne podávanými analógmi somatostatínu. Všetky 3 klinické štúdie zahŕňali voliteľné otvorené predĺžené fázy. Vo všetkých 3 štúdiách bola začiatková dávka lieku Mycapssa 40 mg (20 mg ráno a 20 mg večer). Zvýšenie dávky lieku Mycapssa bolo povolené počas titrácie dávky na 60 mg (40 mg ráno a 20 mg večer) a na maximálnu dávku 80 mg denne (40 mg ráno a 40 mg večer), až kým sa pacienti nepovažovali za primerane kontrolovaných na základe biochemických výsledkov a/alebo klinického úsudku. Pacienti si potom udržiavali cieľovú dávku až do ukončenia liečby.

Štúdia OOC-ACM-302

V aktívne kontrolovanej štúdií (OOC-ACM-302) 146 pacientov začalo liečbu liekom Mycapssa v rámci bežného dávkovacieho intervalu od poslednej injekcie analógu somatostatínu. Priemerná východisková hodnota IGF-1 bola 0,9-násobkom hornej hranice normálu (ULN). 116 pacientov (79,5 %) dokončilo 6-mesačnú úvodnú fázu; 30 pacientov (20,5 %) prerušilo liečbu. Najčastejšími dôvodmi ukončenia liečby počas úvodnej fázy boli zlyhanie liečby (5,5 %) a nežiaduce udalosti (9,6 %; väčšinou mierne až stredne závažné gastrointestinálne udalosti).

Zo 146 zaradených pacientov 92 pacientov (63,0 %) dokončilo úvodnú fázu a boli biochemicky kontrolovaní (definované ako IGF-1 \leq 1,3-násobok ULN a GH $<$ 2,5 ng/ml). Títo pacienti boli randomizovaní buď na pokračovanie v liečbe liekom Mycapssa alebo sa vrátili k predchádzajúcej liečbe injekčne podávanými analógmi somatostatínu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie OOC-ACM-302 bol podiel pacientov, ktorí boli biochemicky kontrolovaní počas 9-mesačnej fázy randomizovanej kontrolovanej liečby (RCT). Pacient sa považoval za biochemicky kontrolovaného, ak bol časovo vážený priemer IGF-1 zo všetkých hodnotení IGF-1 počas fázy RCT $<$ 1,3-násobkom ULN.

90,9 % pacientov liečených liekom Mycapssa v porovnaní so 100 % pacientov liečených injekčne podávanými analógmi somatostatínu bolo biochemicky kontrolovaných počas celej fázy RCT. Primárny koncový ukazovateľ spĺňal vopred špecifikované kritérium non-inferiority -20 % (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Primárne výsledky koncového ukazovateľa štúdie OOC-ACM-302

| | Mycapssa (N = 55) | Injekčne podávané analógy somatostatínu (N = 37) |
|-----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Primárna analýza | | |
| Biochemicky kontrolovaní ¹ , n (%) | 50 (90,9) | 37 (100) |
| Rozdiel v upravených podieloch ² | -9,1 | |
| 95 % IS | (-19,9; 0,5) | |

¹ Definované ako časovo vážený priemer IGF-1 zo všetkých hodnotení IGF-1 počas fázy RCT < 1,3-násobkom ULN.

² Upravený rozdiel a IS boli získané pomocou stratifikovanej metódy M&N.

IS = interval spoľahlivosti; IGF-1 = inzulínu podobný rastový faktor 1; M&N = Miettinen & Nurminen; RCT = randomizovaná kontrolovaná liečba; ULN = horná hranica normálu

Tabuľka 3 obsahuje údaje o aktívnych príznakoch akromegálie hlásených počas úvodnej fázy a fázy RCT štúdie OOC-ACM-302.

Tabuľka 3: Podiel pacientov s príznakmi aktívnej akromegálie u pacientov, ktorí boli zaradení do randomizovanej kontrolovanej liečebnej fázy štúdie OOC-ACM-302

| | Úvodná fáza | | Fáza RCT | |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| | Úvodná fáza - Injekčne podávané analógy somatostatínu u % (N = 92) | Koniec úvodnej fázy Mycapssa % (N = 92) | Koniec RCT Injekčne podávané analógy somatostatínu % (N = 37) | Koniec RCT Mycapssa % (N = 55) |
| Príznak | % (N = 92) | | | |
| Bolesť kĺbov | 71 | 62 | 70 | 60 |
| Opuch končatín | 47 | 33 | 41 | 42 |
| Potenie | 50 | 42 | 54 | 38 |
| Únava | 75 | 64 | 65 | 64 |
| Bolesť hlavy | 50 | 48 | 43 | 53 |

RCT = randomizovaná kontrolovaná liečba

Štúdia OOC-ACM-303

Do placebom kontrolovanej štúdie OOC-ACM-303 bolo zaradených 56 pacientov. Priemerná východisková hodnota IGF-1 bola 0,8-násobkom ULN. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov upravený podľa dávky somatostatínu, u ktorých sa udržala biochemická odpoveď, definovaná podobne ako pri kritériách zaradenia ako hladina IGF-1 nižšia alebo rovná ULN na konci 9 mesiacov liečby. 58,2 % pacientov liečených liekom Mycapssa v porovnaní s 19,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo, si udržalo biochemickú odpoveď (p = 0,0079; pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Primárne výsledky koncového ukazovateľa štúdie OOC-ACM-303

| | Mycapssa (N = 28) | Placebo (N = 28) |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Zachovaná biochemická odpoveď ¹ , upravené podiely ² | 58,16 | 19,42 |
| Rozdiel v upravených podieloch ² | 38,74 | |
| 95 % IS | (10,68; 59,90) | |
| Hodnota p | 0,0079 | |

¹ Definované ako priemerný IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN po 9 mesiacoch liečby. Predčasné ukončenie liečby sa považovalo za nedosiahnutie odpovede.

² Upravená pre liečebnú skupinu, východiskovú dávku SRL a východiskovú hladinu IGF-1 IS = interval spoľahlivosti; IGF-1 = inzulínu podobný rastový faktor 1; SRL = ligand somatostatínového receptora; ULN = horná hranica normálu

Štúdia CH-ACM-01

Do štúdie CH-ACM-01 kontrolovanej od začiatku liečby bolo zaradených 151 pacientov. Priemerná východisková hodnota IGF-1 bola 0,9-násobkom ULN. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov s odpoveďou na konci 7-mesačnej hlavnej fázy liečby. Odpoveď bola definovaná podobne ako pri kritériách zaradenia ako hladiny IGF-1 nižšie ako 1,3-násobok ULN a hladiny GH nižšie ako 2,5 ng/ml. Celkovo 64,9 % pacientov odpovedalo na liečbu na konci základnej liečebnej fázy (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Primárne výsledky koncového ukazovateľa štúdie CH-ACM-01

| | Mycapssa (N = 151) |
|----------------------------------------------|------------------------------|
| Pacienti s odpoveďou ¹ , n (%) | 98 (64,9) |
| Presný IS 95 % na % ² | (58,4; 74,2) |

¹ Definované ako IGF-1 $< 1,3$ -násobok ULN (upravené podľa veku a pohlavia) a 2-hodinová integrovaná hladina GH $< 2,5$ ng/ml po 7 mesiacoch liečby (LOCF analýza)

² Získané pomocou Clopper-Pearsonovej (presnej) metódy

IS = interval spoľahlivosti; GH = rastový hormón; IGF-1 = rastový faktor podobný inzulínu 1; LOCF = posledné prenesené pozorovanie; ULN = horná hranica normálu

Skóre jednotlivých príznakov pre opuch končatín a bolesť kĺbov vykazovalo štatisticky významné zlepšenie na konci obdobia základnej liečby pri liečbe liekom Mycapssa v porovnaní s východiskovou hodnotou pri liečbe injekčne podávanými analógmi somatostatínu ($p = 0,0165$ a $p = 0,0382$, v uvedenom poradí).

Pediatrická populácia

Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Perorálne podávaný oktreotid sa absorbuje v črevách paracelulárnou cestou. Pomocné látky v lieku, prechodné posilňovače permeability (TPE®), uľahčujú absorpciu oktreotidu. V klinickej štúdii sa pomocou testu pomeru laktulózy k manitolu preukázalo, že pomocné látky TPE zvyšujú črevnú absorpciu paracelulárnou cestou (pozri časť 4.5). Zvýšená permeabilita sa preukázala byť prechodná a reverzibilná (pozri časť 5.1).

U zdravých jedincov bola systémová expozícia meraná ako hodnota AUC jednorazovej perorálnej dávky lieku Mycapssa (20 mg oktreotidacetátu) 95 % až 100 % expozície jednorazovej dávky

subkutánne podaného oktreotidacetátu (0,1 mg oktreotidacetátu), čo preukazuje porovnateľnú expozíciu. Maximálne hladiny oktreotidu (C_{max}) boli po perorálnom podaní o 22 %-33 % nižšie v porovnaní so subkutánnou cestou podania. Čas absorpcie bol po perorálnom podaní dlhší ako po subkutánnom podaní; maximálne koncentrácie sa dosiahli po mediáne 1,67-2,5 hodiny po perorálnom podaní a po 0,5 hodiny po subkutánnom podaní.

Po jednorazovom podaní lieku Mycapssa sa systémová expozícia oktreotidu u zdravých jedincov zvýšila úmerne dávke v rozsahu medzi 3 a 40 mg. U pacientov s akromegáliou došlo k zvýšeniu priemerných plazmatických koncentrácií oktreotidu v závislosti od dávky po chronickom podávaní lieku Mycapssa 40 mg (20 mg dvakrát denne), 60 mg (40 mg ráno/20 mg večer) a 80 mg (40 mg dvakrát denne).

Vplyv potravy na perorálnu absorpciu

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi viedlo podávanie lieku Mycapssa 20 mg s jedlom k približne 90 % zníženiu rozsahu absorpcie. Plnohodnotné jedlá s vysokým obsahom tuku podávané 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po podaní dávky významne znížili absorpciu lieku Mycapssa (pozri časť 4.2).

Vo všetkých štúdiách fázy 3 sa kapsuly Mycapssa užívali najmenej 1 hodinu pred alebo najmenej 2 hodiny po jedle.

Distribúcia

Po subkutánnej injekcii je distribučný objem 0,27 l/kg a celkový telesný klírens je 160 ml/min. Väzba na plazmatické proteíny predstavuje 65 %. Množstvo oktreotidu viazaného na krvné bunky je zanedbateľné.

Eliminácia

Polčas eliminácie po subkutánnom podaní je 100 minút. Väčšina peptidu sa vylučuje stolicou, zatiaľ čo približne 32 % sa vylučuje v nezmenenej forme do moču.

Polčas po jednorazovom perorálnom podaní lieku Mycapssa bol podobný ako pri subkutánnom podaní (2,66 hodiny a 2,27 hodiny, v uvedenom poradí).

U pacientov s akromegáliou bola eliminácia po chronickom podávaní mierne pomalšia ako u zdravých dobrovoľníkov, pričom priemerné hodnoty zdanlivého polčasu v rovnovážnom stave boli v rozsahu 3,2-4,5 hodiny pri všetkých dávkach (20 mg, 40 mg, 60 mg a 80 mg). U pacientov, ktorí dosiahli ustálené plazmatické hladiny, je eliminácia ukončená približne 48 hodín po poslednej dávke.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Expozícia u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] 15-29 ml/min/1,73 m²) sa podstatne nelíšila od expozície u zodpovedajúcich zdravých kontrolných subjektov. Jedinci s konečným štádiom ochorenia obličiek (ESRD) vyžadujúcim dialýzu mali vyššie priemerné plazmatické koncentrácie ako jedinci s ťažkou poruchou funkcie obličiek s vyššími priemernými hodnotami maximálnej plazmatickej koncentrácie, expozície (AUC) a polčasu rozpadu, čo je v súlade s vplyvom poruchy funkcie obličiek na expozíciu oktreotidu (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Eliminačná kapacita môže byť znížená u pacientov s cirhózou pečene, ale nie u pacientov s tukovým ochorením pečene.

Farmakokinetické vlastnosti oktreotidu po podaní 10 mg alebo 20 mg lieku Mycapssa u jedincov so stabilnou cirhózou a portálnou hypertenziou (Childova-Pughova trieda A alebo B) boli porovnateľné s farmakokinetickými vlastnosťami u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.2). U pacientov s Childovými-Pughovými triedami A alebo B nie je potrebná žiadna úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity oktreetidacetátu na zvieratách neodhalili žiadne osobitné bezpečnostné riziká u ľudí.

Reprodukčné štúdie oktreetidacetátu na zvieratách neodhalili žiadne dôkazy o teratogénnych, embryo/fetálnych alebo iných reprodukčných účinkoch spôsobených oktreetidom v parentálnych dávkach do 1 mg/kg/deň. U potomkov potkanov sa zaznamenalo určité spomalenie fyziologického rastu, ktoré bolo prechodné a možno ho pripísať inhibícii GH spôsobenej nadmernou farmakodynamickou aktivitou (pozri časť 4.6).

Na mláďatách potkanov sa nevykonali žiadne osobitné štúdie. V pred- a postnatálnych vývojových štúdiách sa pozoroval znížený rast a dozrievanie u potomkov prvej filiálnej generácie (F1) samíc, ktorým sa podával oktreetid počas celého obdobia gravidity a laktácie. U samčích potomkov F1 sa pozoroval oneskorený zostup semenníkov, ale plodnosť postihnutých samčích mláďat F1 zostala normálna. Uvedené pozorovania boli teda prechodné a považovali sa za dôsledok inhibície GH.

Karcinogenita/chronická toxicita

U potkanov, ktorí dostávali oktreetidacetát v denných subkutánných dávkach do 1,25 mg/kg telesnej hmotnosti, sa po 52, 104 a 113/116 týždňoch pozorovali fibrosarkómy v mieste podania subkutánnej injekcie, a to prevažne u viacerých samcov. Lokálne nádory sa vyskytli aj u kontrolných potkanov, avšak vznik týchto nádorov sa pripisoval narušenej fibroplázii spôsobenej trvalými dráždivými účinkami v miestach podania injekcie, ktoré boli zosilnené kyslým nosičom na báze kyseliny mliečnej/manitolu. Táto nešpecifická reakcia tkaniva sa zdala byť špecifická pre potkany. Neoplastické lézie sa nepozorovali u myši, ktoré dostávali denné subkutánne injekcie oktreetidu v dávkach do 2 mg/kg počas 98 týždňov, u psov, ktorí dostávali denné subkutánne dávky oktreetidu počas 52 týždňov, ani u opíc cynomolgus, ktorým bolo perorálne podávaných 20 mg/deň oktreetidu (ako kapsuly oktreetidu) počas 9 mesiacov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

povidón
kaprylát sodný
chlorid horečnatý
polysorbát 80
glycerylmonokaprylát
glyceryltrikaprylát
želatína
oxid titaničitý (E171)
kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1)
mastenec
trietyltricitrát
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
hydrogenuhličitan sodný
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Mycapssa sa môže uchovávať mimo chladničky až po dobu 1 mesiaca pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, potom sa liek musí zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polychlórt trifluóretylén [PCTFE]/polyetylén [PE]/polyvinylchlorid [PVC]-hliníkové blistre.

Veľkosť balenia 28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pacient má byť poučený o tom, aby kapsuly vyberal z blistra opatrne. Pacient má jemne zatlačiť na vrchnú alebo spodnú stranu kapsuly, nie na jej stred, pretože by to mohlo kapsulu poškodiť. Ak je kapsula prasknutá alebo zlomená, pacient má byť poučený o tom, aby ju zlikvidoval a vybral novú.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublín 4
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1690/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Mycapssa 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
oktreotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje oktreotidacetát zodpovedajúci 20 mg oktreotidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

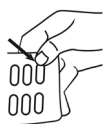
tvrdé gastrorezistentné kapsuly
28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Ako vybrať kapsulu:



JEMNE zatlačte na hornú alebo spodnú časť kapsuly.



NESTLÁČAJTE stred kapsuly.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Počas používania sa liek Mycapssa môže uchovávať pri teplote do 25 °C až 1 mesiac.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1690/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Mycapssa

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Mycopssa 20 mg gastrorezistentné kapsuly
oktreotid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia: pre používateľa

Mycapssa 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly oktreotid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Mycapssa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Mycapssa
3. Ako užívať liek Mycapssa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Mycapssa
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Mycapssa a na čo sa používa

Mycapssa obsahuje liečivo oktreotid. Oktreotid je syntetická forma somatostatínu, prirodzenej látky, ktorá riadi uvoľňovanie ľudského rastového hormónu. Oktreotid pôsobí rovnako ako somatostatín, ale jeho účinok trvá dlhšie, takže ho netreba užívať tak často.

Liek Mycapssa sa používa na udržiavaciu liečbu u dospelých s akromegáliou, čo je ochorenie, pri ktorom telo produkuje príliš veľa rastového hormónu. Používa sa u pacientov, u ktorých sa už preukázal prínos liekov ako je somatostatín.

Za normálnych okolností rastový hormón reguluje rast tkanív, orgánov a kostí. Pri akromegálii vedie zvýšená produkcia rastového hormónu (zvyčajne pochádzajúca z nerakovinového nádoru v hypofýze) k zväčšeniu kostí a niektorých tkanív a k príznakom, ako je bolesť hlavy, nadmerné potenie, necitlivosť rúk a nôh, únava a bolesť kĺbov. Liečba liekom Mycapssa môže pomôcť zmierniť príznaky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Mycapssa

Neužívajte liek Mycapssa

- ak ste alergický na oktreotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Mycapssa, alebo počas liečby sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak máte:

- **problémy so srdcom alebo krvným obehom**, pretože liek môže ovplyvniť rýchlosť a pravidelnosť vášho srdcového rytmu.
- **problémy so žlčníkom**. Oktreotid môže spôsobiť tvorbu žlčových kameňov a váš lekár vám na kontrolu odporučí ultrazvukové vyšetrenie, zvyčajne každých 6 až 12 mesiacov počas liečby týmto liekom.

- **cukrovku**, pretože liek Mycapssa môže ovplyvniť hladinu cukru v krvi. Počas dlhodobého užívania sa môže vyskytnúť pretrvávajúca zvýšená hladina cukru v krvi. Boli hlásené aj nízke hladiny cukru v krvi. Váš lekár vám preto môže odporučiť sledovanie hladiny cukru v krvi a liečbu cukrovky.
Ak máte cukrovku typu I a liečite sa inzulínom, počas liečby liekom Mycapssa môže byť potrebné znížiť jeho dávky.
- ste niekedy trpeli **nedostatkom vitamínu B12**. Ak ste v minulosti mali nedostatok vitamínu B12, váš lekár vám môže pravidelne kontrolovať hladinu vitamínu B12 počas liečby liekom Mycapssa, pretože tento liek môže znížiť hladiny vitamínu B12 v krvi.

Sledovanie počas liečby

Nádory hypofýzy, ktoré produkujú nadbytok rastového hormónu a vedú k akromegálii, sa niekedy zväčšujú a spôsobujú vážne komplikácie, ako sú napríklad problémy so zrakom. Počas užívania lieku Mycapssa je nevyhnutné, aby bol u vás sledovaný rast nádoru. Ak sa objavia dôkazy o zväčšení nádoru, lekár vám môže predpísať inú liečbu.

Váš lekár vám bude počas liečby pravidelne kontrolovať funkciu pečene a pri dlhodobej liečbe liekom Mycapssa vám bude kontrolovať aj funkciu štítnej žľazy.

Deti a dospelí

Mycapssa sa neodporúča podávať deťom a dospelým do 18 rokov, pretože nie je známe, či je v tejto vekovej skupine bezpečný alebo účinný.

Iné lieky a Mycapssa

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môžu zmeniť účinok lieku Mycapssa:

- lieky, ktoré kontrolujú alebo znižujú hladinu žalúdočnej kyseliny,
- metoklopramid: liek na liečbu nevoľnosti a vracania,
- loperamid: liek na liečbu hnačky.

Taktiež informujte svojho lekára, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktorých účinok môže byť ovplyvnený pri užívaní lieku Mycapssa. Ak užívate tieto lieky, váš lekár možno bude musieť upraviť ich dávky:

- lieky nazývané betablokátoary, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku, srdcových ochorení alebo iných chorôb,
- lieky nazývané blokátory vápnikových kanálov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo srdcových ochorení,
- hydrochlorotiazid: liek na liečbu vysokého krvného tlaku a opuchu tkaniva spôsobeného nadbytkom tekutín,
- chinidín: liek na liečbu nepravidelného srdcového rytmu,
- lizinopril: liek na liečbu vysokého krvného tlaku a iných ochorení srdca a špecifických ochorení obličiek,
- digoxín: liek na liečbu srdcovej slabosti a nepravidelného srdcového rytmu,
- lieky na liečbu rovnováhy tekutín a elektrolytov,
- inzulín alebo iné lieky na liečbu cukrovky,
- cyklosporín: liek na potlačenie odmietnutia transplantátu, na liečbu závažných kožných ochorení, závažného zápalu očí a kĺbov,
- bromokriptín: liek na liečbu Parkinsonovej choroby a iných ochorení (napr. nádorov hypofýzy) a na pomoc pri odvykaní,
- perorálna antikoncepcia, ako sú antikoncepcčné tabletky: liek na zabránenie otehotneniu alebo na liečbu silného menštruačného krvácania.

Mycapssa môže znížiť účinnosť perorálnej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej progestagény.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vyhňte sa užívaniu lieku Mycapssa počas tehotenstva a dojčenia. Ide o preventívne opatrenie, pretože o použití lieku Mycapssa počas tehotenstva a dojčenia je k dispozícii len obmedzené množstvo informácií.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby liekom Mycapssa používať účinnú antikoncepciu. O vhodných metódach sa poraďte so svojim lekárom, pretože liek Mycapssa môže znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie obsahujúcej progestagény. Ak používate takúto antikoncepciu, odporúča sa preto používať iné, nehormonálne metódy antikoncepcie alebo pridať záložnú metódu počas užívania lieku Mycapssa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Mycapssa nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak je však vaša schopnosť reagovať znížená v dôsledku vedľajších účinkov ako sú závraty, slabosť/únava alebo bolesť hlavy, vyhňte sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

Mycapssa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Mycapssa

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná začiatočná dávka je 1 kapsula dvakrát denne.

Lekár bude postupne zvyšovať dávku v krokoch po 1 kapsule denne na dosiahnutie dostatočnej kontroly vášho ochorenia až do **maximálnej** odporúčanej dennej dávky **4 kapsuly**. Váš lekár bude približne každé 2 týždne po každom zvýšení dávky kontrolovať vaše príznaky a hladinu látky, ktorá sa nazýva rastový faktor podobný inzulínu, aby zistil, ako vaše telo reaguje na novú dávku a našiel pre vás správnu dávku.

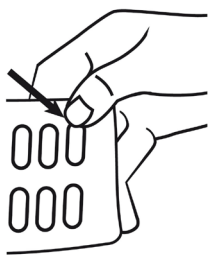
Akonáhle budete dostávať pravidelnú dennú dávku, váš lekár bude kontrolovať vaše príznaky menej často. Počas týchto kontrol váš lekár skontroluje, či liek u vás stále dobre funguje.

Spôsob používania

Tento liek užívajte vždy podľa pokynov svojho lekára. Prehltajte kapsuly celé a zapite pohárom vody najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo najmenej 2 hodiny po jedle. Odporúča sa pravidelné užívanie kapsúl lieku Mycapssa vo vzťahu k jedlu každý deň (napríklad užívajte liek Mycapssa pravidelne najmenej 1 hodinu pred raňajkami a najmenej 2 hodiny po večeri).

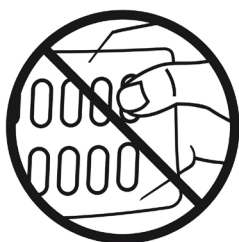
Ako vybrať kapsulu z blistra:

JEMNE zatlačte na hornú alebo spodnú časť kapsule.



NESTLÁČAJTE stred kapsuly. Mohlo by ju to poškodiť.

Ak je kapsula prasknutá alebo zlomená, vyhodte ju (zlikvidujte) a vyberte druhú kapsulu.



Ak užijete viac lieku Mycapssa, ako máte

Ak ste náhodou užili viac lieku Mycapssa, ako ste mali, prestaňte užívať tento liek a okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť liek Mycapssa

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite jednu dávku hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ ju užijete aspoň 6 hodín pred ďalšou plánovanou dávkou. V opačnom prípade zabudnutú dávku vynechajte a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať liek Mycapssa

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Ak prestanete užívať liek Mycapssa, príznaky akromegálie sa môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s nasledujúcimi frekvenciami:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť brucha,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- zvýšená hladina krvného cukru,
- bolesť hlavy,
- zápcha,
- vetry,
- žlčnikové kamene.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- závrat,
- nepríjemné pocity, nadúvanie alebo nafúknutie brucha,
- ťažkosti s trávením,
- zápal sliznice žalúdka,
- ochorenie spôsobené refluxom žalúdočných štiav,

- vracanie,
- bolesť kĺbov,
- slabosť, únava,
- opuch rúk a/alebo nôh,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov,
- nízka hladina krvného cukru,
- sfarbená stolica, mäkká stolica,
- strata chuti k jedlu,
- pomalý srdcový tep,
- ťažkosti s dýchaním,
- nadbytok tuku v stolici,
- akútny zápal žlčníka,
- zahusťovanie žlče,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi, odpadového produktu vznikajúceho pri rozpade červených krviniek,
- svrbenie, vyrážka,
- vypadávanie vlasov,
- problémy so štítnou žľazou.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb)

- zápal abnormálnych vakov v stene hrubého čreva,
- zápal sliznice žalúdka a čriev,
- herpes (afty) sliznice ústnej dutiny,
- neagresívny nádor ciev pečene,
- znížený počet bielych krviniek,
- znížená chuť k jedlu,
- cukrovka (diabetes mellitus),
- dehydratácia,
- vysoké hodnoty triglyceridov v krvi,
- nepokoj,
- úzkosť,
- depresia, dezorientácia, zmena nálady, výkyvy nálady,
- sluchové halucinácie, zrakové halucinácie,
- ťažkosti so spánkom,
- bolesť, necitlivosť a brnenie v zápästí alebo ruke,
- poruchy pozornosti,
- poruchy chuti,
- obmedzená pamäť,
- abnormálne pocity ako je znížený cit pre dotyk, pálenie, pichanie, mravčenie a svrbenie,
- pocit mdlôb,
- bolesť hlavy spôsobená upchatými dutinami,
- ospalosť,
- tras,
- zvýšené slzenie,
- nepravidelný srdcový tep, rýchly srdcový tep,
- náhle sčervenanie kože a pocit horúčavy,
- nízky krvný tlak,
- porucha vnútornej sliznice v nose, podráždenie hrdla,
- akútny zápal pankreasu,
- zmena frekvencie stolice,
- sucho v ústach,
- inkontinencia stolice, zvýšený objem stolice,
- časté stolice,
- poruchy žalúdka a čriev, napríklad poruchy pohybu,
- krvácajúce hemoroidy (zlatá žila),
- bolesť pri prehltaní,

- porucha nazývaná achalázia, ktorá môže spôsobiť, že dolný zvierač pažeráka zostane uzavretý, čo spôsobuje ťažkosti pri prehltaní,
- zväčšenie príušnej (čelústnej) žľazy,
- pocit neúplného vyprázdnenia čriev,
- upchatie žlčovodu,
- zožltnutie kože, vnútorných orgánov a/alebo očných bielok,
- ťažkosti po chirurgickom odstránení žlčníka nazývané postcholecystektomický syndróm,
- žlčníkový záchvat, porucha žlčníka,
- stukovatená pečeň,
- alergický zápal kože,
- zvýšené potenie,
- nadmerné ochlpenia tela,
- bolesť ako je bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť boku, bolesť slabín,
- opuch kĺbov,
- svalové kŕče,
- nepohodlie alebo bolesť svalov a kostry,
- bolesť rúk a nôh,
- opuch mäkkých tkanív,
- neobvyklý pocit alebo pocit choroby,
- pocit zmeny telesnej teploty,
- citlivosť,
- smäd,
- šelest na srdci,
- zvýšenie alebo zníženie telesnej hmotnosti,
- zvýšené hladiny v krvi:
 - kreatínfosfokinázy,
 - kreatinínu,
 - laktátdehydrogenázy,
 - močoviny,
 - rastového faktoru podobného inzulínu,
 - lipázy,
 - tyroxínu.

Neznáme (frekvenciu nemožno určiť z dostupných údajov)

- srdcová porucha,
- zvýšené hladiny rastového hormónu v krvi,
- nízky počet krvných doštičiek, ktorý môže viesť k podliatinám alebo krvácaniu,
- závažné alergické reakcie alebo iné alergické reakcie,
- abnormálny srdcový rytmus,
- zápal pečene,
- znížený prietok žlče,
- žltáčka,
- žihľavka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Mycapssa

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Mycopssa sa môže uchovávať mimo chladničky až 1 mesiac, ale nesmie sa uchovávať pri teplote nad 25 °C, potom sa musí liek zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Mycapssa obsahuje

- Liečivo je oktreetid. Jedna kapsula obsahuje oktreetidacetát zodpovedajúci 20 mg oktreetidu.
- Ďalšie zložky sú povidón, kaprylát sodný, chlorid horečnatý, polysorbát 80, glycerylmonokaprylát, glyceryltrikaprylát, želatína, oxid titaničitý (E171), kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1), mastenec, trietylcitrát, oxid kremičitý, koloidný bezvodý, hydrogenuhličitan sodný, laurylsíran sodný (pozri časť 2. „Liek Mycapssa obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Mycapssa a obsah balenia

Mycopssa sú biele, tvrdé gastrorezistentné kapsuly (gastrorezistentné kapsuly). Sú balené v plastových/hliníkových blistroch v škatuli.

Veľkosť balenia: 28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublín 4
Írsko

Výrobca

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.