

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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 oktreetidacetát zodpovedajúci 20 mg oktreetidu.

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 oktreetidom sa neprekázala znížená znášanlivosť 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 ľažkou alebo ľažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (ESRD) dochádza k významnému zvýšeniu expozície oktretidu. 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 zapíť 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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Ked'že 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 fertilnom veku majú byť poučené o tom, aby v prípade potreby používali počas liečby oktretidom primeranú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

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

Počas liečby oktretidom 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 cholelitíaza, ktorá môže byť spojená s cholecystitídou (pozri časť 4.8). Okrem toho boli hlásené prípady cholangitídy ako komplikácie cholelitíazy 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 hlási o 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 nedibetikov a diabetikov II. typu s čiastočne neporušenými inzulínovými rezervami môže podávanie oktreetidu viest' k postprandiálному 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 znížuje 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 viest' 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.

Účinok lieku Mycapssa na iné lieky

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

V klinickej štúdii sa použitím testu pomeru laktulózy k manitolu preukázalo, že pomocné látky, prechodné posilňovače permeability (*transient permeability enhancer*, TPE®), zvyšujú črevnú absorpciu oktreetidu 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 neviedlo k žiadnym významným zmenám v skorej expozícii metformínu.

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

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

Súbežné podávanie injekcií oktreetidu 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 neviedlo 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 oktreetidom 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 nehormónalnej 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 oktreetidu u gravidných žien a približne v jednej tretine prípadov nie sú výsledky gravidity známe. Väčšina hlásení bola prijatá pri používaní oktreetidu po uvedení lieku na trh a viac ako 50 % exponovaných gravidít bolo hlásených u pacientok s akromegáliou. Väčšina žien bola vystavená oktreetidu počas prvého trimestra gravidity v dávkach od 100-1 200 mikrogramov/deň súbkutánneho oktreetidu alebo 10-40 mg/mesiac oktreetidu s predĺženým uvoľňovaním. Vrodene anomália boli hlásené približne v 4 % prípadov gravidity, ktorých výsledok je známy. V týchto prípadoch nie je podezrenie na kauzálny vzťah s oktreetidom.

Štúdie na zvieratách neprekázali 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 oktreetid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie oktreetidu do materského mlieka. Riziko u novorodencov nemôže byť vylúčené. Mycapssa sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie je známe, či má oktreetid účinok na fertilitu u ľudí. U mužských potomkov matiek liečených počas gravidity a dojčenia sa zistil neskôr zostup semenníkov. Oktreetid 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 viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Mycapssa nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viest' 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 bolest' 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 bolest' brucha, hnačka a nevoľnosť. Je známe, že celková frekvencia gastrointestinálnych nežiaducích 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 oktreetidu 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	Hlášenie o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (frekvencia nie je známa)
Infekcie a nákazy			divertikulítida, gastroenteritída, vírusová gastroenteritída, orálny herpes	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			hemangióm pečeňe	
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 chut' do jedla, diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, dehydratácia*	
Psychické poruchy			agitácia, úzkost', depresia, dezorientácia, sluchové halucinácie, zrakové halucinácie, nespavosť, zmena nálady, výkyvy nálady	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Hlášenie o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (frekvencia nie je známa)
Poruchy nervového systému	bolest' hlavy**	závrat	pocit pálenia, syndróm karpálneho tunela, porucha pozornosti, dysgeúzia, hypoestézia, porucha pamäti, parestézia, presynkopa, sínusová bolest' 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		dyspnœ*	poruchy nosovej sliznice, podraždenie hrdla	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolest' brucha, hnačka nevoľnosť, zápcha**, plynatost**	dyspepsia, vracanie, nadúvanie brucha*, steatorea*, mäkká stolica**, zmena farby stolice**, nepríjemné pocity v bruchu, abdominálna distenzia, gastrítida, gastroezoafeálna refluxná choroba	akútна pankreatítida, 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 žľcových ciest	cholelitíaza**	cholecystítida*, biliárny kal*, hyperbilirubinémia*	obštrukcia žľzovodu, žltačka, postcholecystektomický syndróm, žľcová kolika, porucha žlčníka, steatóza pečene	akútna hepatítida bez cholestázy*, cholestatická hepatítida*, cholestáza*, cholestatická žltačka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus**, vyrážka**, alopecia*	alergická dermatítida, hyperhidróza, hypertrichóza	urtikária*

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Hlášenie o bezpečnosti po uvedení lieku na trh (frekvencia nie je známa)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia	bolest' chrbta, bolest' kostí, bolest' bokov, bolest' slabín, opuch kĺbov, svalové kŕče, muskuloskeletálny diskomfort, muskuloskeletálna bolest', myalgia, bolest' končatín, opuch mäkkých tkanív	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania ¹		asténia, únava, periférny opuch	abnormálny pocit, pocit zmeny telesnej teploty, malátnosť, bolest', citlivosť, smäd	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšené hodnoty pečeňových testov ²	zvýšená hladina kreatíinfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená močovina v krvi, srdcový šelesť, 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 injekne 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 alkalickej 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 bud' 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 oktretoidu. 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 oktretoid 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

Oktretoid 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 serotoninu produkovaných gastroenteropankreatickým (GEP) endokrinným systémom.

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

U zdravých jedincov sa preukázalo, že oktretoid 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 tyrotropín (TRH).

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

Farmakodynamické účinky

V štúdii 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 štúdii 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 skúšaniach fázy 3: 9-mesačná, randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia, ktorej predchádzala 6-mesačná úvodná fáza (OOC-ACM-302); 9-mesačná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placeboom 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 začiatočná 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 udržiavalcielovú dávku až do ukončenia liečby.

Štúdia OOC-ACM-302

V aktívne kontrolovanej štúdii (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 normálmu (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.

Primárny koncový 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 hodnotom 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 spoločlivosti; IGF-1 = inzulínu podobný rastový faktor 1; M&N = Miettinen & Nurminen; RCT = randomizovaná kontrolovaná liečba; ULN = horná hranica normálmu

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

Príznak	Úvodná fáza		Fáza RCT	
	Úvodná fáza - Injekčne podávané analógy somatostatín u % (N = 92)	Koniec úvodnej fázy Mycapssa % (N = 92)	Koniec RCT Injekčne podávané analógy somatostatínu % (N = 37)	Koniec RCT Mycapssa % (N = 55)
Bolest' klíbov	71	62	70	60
Opuch končatín	47	33	41	42
Potenie	50	42	54	38
Únava	75	64	65	64
Bolest' 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 kritériach 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 podiel y	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. Primárny koncový ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov s odpoveďou na konci 7-mesačnej hlavnej fázy liečby. Odpoveď bola definovaná podobne ako pri kritériach 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 $< 1,3 \times$ 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

Skôre jednotlivých príznakov pre opuch končatín a bolesť klíbov 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 použíti v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokineticke vlastnosti

Absorpcia

Perorálne podávaný oktreetid sa absorbuje v črevách paracelulárnu cestou. Pomocné látky v lieku, prechodné posilňovače permeability (TPE®), uľahčujú absorpciu oktreetidu. V klinickej štúdii sa pomocou testu pomeru laktulózy k manitolu preukázalo, že pomocné látky TPE zvyšujú črevnú absorpciu paracelulárnu 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 oktreetidacetátu) 95 % až 100 % expozície jednorazovej dávky

subkutánne podaného oktreetidacetátu (0,1 mg oktreetidacetátu), čo preukazuje porovnateľnú expozíciu. Maximálne hladiny oktreetidu (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 oktreetidu u zdravých jedincov zvýšila úmerne dávke v rozsahu medzi 3 a 40 mg. U pacientov s akromegáliou došlo k zvýšeniu priemerných plazmatických koncentrácií oktreetidu 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 štúdiach 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 hodinami 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 subkutánej injekcii je distribučný objem 0,27 l/kg a celkový telesný klírens je 160 ml/min. Väzba na plazmatické proteíny predstavuje 65 %. Množstvo oktreetidu 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 vyššimi priemernými hodnotami maximálnej plazmatickej koncentrácie, expozície (AUC) a polčasu rozpadu, čo je v súlade s vplyvom poruchy funkcie obličiek na expozíciu oktreetidu (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.

Farmakokineticke vlastnosti oktreetidu po podaní 10 mg alebo 20 mg lieku Mycapssa u jedincov so stabilnou cirhózou a portálnej hypertensiou (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 pripísaa 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 samičích potomkov F1 sa pozoroval oneskorený zostup semenníkov, ale plodnosť postihnutých samičích 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 subkutánnych dávkach do 1,25 mg/kg telesnej hmotnosti, sa po 52, 104 a 113/116 týždňoch pozorovali fibrosarkómy v mieste podania subkutálnej 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 tkaniiva sa zdala byť špecifická pre potkany. Neoplastické lézie sa nepozorovali u myší, ktoré dostávali denné subkutálne injekcie oktreetidu v dávkach do 2 mg/kg počas 98 týždňov, u psov, ktorí dostávali denné subkutálne 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
trietylcitrát
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
hydrogenuhličitan sodný
laurylsíran sodný

6.2 Inkompabilita

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte 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

Polychlórtrifluóretylén [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
Dublin 4
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1690/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobnejšie 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 UVOLNENIE 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 UVOLNENIE 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 regisračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciach RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULA

1. NÁZOV LIEKU

Mycapssa 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
oktreetid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje oktreetidacetát zodpovedajúci 20 mg oktreetidu.

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.



NESTLÁCAJTE 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 VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRACII**

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 IDENTIFIKAТОR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO
STRIPOCH**

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Mycapssa 20 mg gastrorezistentné kapsuly
oktreetid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia: pre používateľa

Mycapssa 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly oktreetid

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 znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- 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 lekárnika. 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 oktreetid. Oktreetid je syntetická forma somatostatínu, prirodzenej látky, ktorá riadi uvoľňovanie ľudského rastového hormónu. Oktreetid 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 viedie 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 klíbov. Liečba liekom Mycapssa môže pomôcť zmieriť príznaky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Mycapssa

Neužívajte liek Mycapssa

- ak ste alergický na oktreetid 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 poradte 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.** Oktreetid 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 predpísaať 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 dospevajúci

Mycapssa sa neodporúča podávať deťom a dospevajúcim 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 betablokátory, 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 obličeiek,
- 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 antikoncepcné 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 dojčite, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotniť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

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

Ženy, ktoré môžu otehotniť, majú počas liečby liekom Mycapssa používať účinnú antikoncepciu. O vhodných metódach sa poradte so svojím 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 bolest hlavy, vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhe 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 niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporučaná 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.

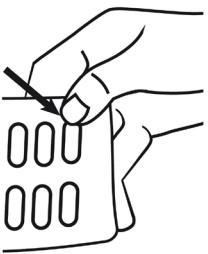
Akonáhle budete dostávať pravidelnú dennú dávku, váš lekár bude kontrolovať vaše príznaky menej často. Počas týchto kontrol váš lekár skontroluje, či liek u vás stále dobre funguje.

Spôsob používania

Tento liek užívajte vždy podľa pokynov svojho lekára. Prehltnite 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).

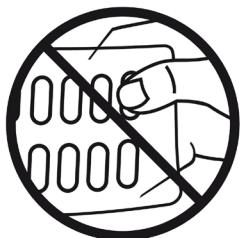
Ako vybrať kapsulu z blistra:

JEMNE zatlačte na hornú alebo spodnú časť kapsule.



NESTLÁČAJTE stred kapsuly. Mohlo by ju to poškodiť.

Ak je kapsula prasknutá alebo zlomená, vyhodťte 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 hned'，ako si na to spomeniete, pokial' 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 svojím 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 lekárnika.

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)

- bolest' brucha,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- zvýšená hladina krvného cukru,
- bolest' hlavy,
- zápcha,
- vetry,
- žlčníkové kamene.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

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

- vracanie,
- bolest' kĺbov,
- slabosť, únava,
- opuch rúk a/alebo nôh,
- zvýšené hladiny pečeňových enzymov,
- 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,
- zahustovanie 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 črev,
- 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,
- bolest', 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,
- bolest' 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 črev, napríklad poruchy pohybu,
- krvácajúce hemoroidy (zlatá žila),
- bolest' pri prehítaní,

- porucha nazývaná achalázia, ktorá môže spôsobiť, že dolný zvierač pažeráka zostane uzavretý, čo spôsobuje ťažkosti pri prehlitaní,
- zväčšenie príušnej (čelustnej) žľazy,
- pocit neúplného vyprázdenia črev,
- 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,
- bolest' ako je bolest' chrbta, bolest' kostí, bolest' boku, bolest' slabín,
- opuch kĺbov,
- svalové kŕče,
- nepohodlie alebo bolest' svalov a kostry,
- bolest' rúk a nôh,
- opuch mäkkých tkanív,
- neobvyklý pocit alebo pocit choroby,
- pocit zmeny telesnej teploty,
- citlivosť',
- smäd,
- šelest na srdeci,
- 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 dosťúčiek, ktorý môže viest' k podliatinám alebo krvácaniu,
- závažné alergické reakcie alebo iné alergické reakcie,
- abnormálny srdcový rytmus,
- zápal pečene,
- znížený prietok žľče,
- žltačka,
- žihľavka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. 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 uchovávajte 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.

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Mycapssa 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 oktreotid. Jedna kapsula obsahuje oktreotidacetát zodpovedajúci 20 mg oktreotidu.
- Ďalšie zložky sú povidón, kaprylát sodný, chlorid horečnatý, polysorbát 80, glycerylmonokaprylát, glyceryltriprylát, 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

Mycapssa 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
Dublin 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>.