

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mycapssa 20 mg gélules gastrorésistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule gastrorésistante contient de l'acétate d'octréotide équivalent à 20 mg d'octréotide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastrorésistante (capsule rigide gastrorésistante)

Gélules entérosolubles blanches de calibre 0

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mycapssa est indiqué pour le traitement d'entretien chez les patients adultes atteints d'acromégalie ayant répondu et toléré un traitement par analogues de la somatostatine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement peut être instauré à tout moment après la dernière injection d'analogue de la somatostatine et avant l'administration de la prochaine injection. L'administration de l'analogue de la somatostatine injectable doit être interrompue. Le traitement doit être instauré à 40 mg par jour, à raison de 20 mg deux fois par jour. Pendant l'adaptation de la dose, les niveaux de facteur de croissance insulino-mimétique 1 (IGF-1) et les signes et symptômes du patient doivent être surveillés toutes les deux semaines, ou à la discrétion du médecin, en vue d'éventuelles adaptations posologiques. La dose doit être augmentée par paliers de 20 mg par jour pour obtenir un contrôle adéquat.

Les doses de 60 mg par jour doivent être administrées à raison de 40 mg le matin et de 20 mg le soir. Les doses de 80 mg par jour doivent être administrées à raison de 40 mg le matin et de 40 mg le soir. La dose maximale recommandée est de 80 mg par jour.

Chez les patients recevant une dose stable de Mycapssa, le suivi des taux d'IGF-1 et l'évaluation des symptômes doivent être effectués périodiquement, à la discrétion du médecin.

L'arrêt du traitement par Mycapssa et le passage de patients à un autre analogue de somatostatine doivent être envisagés si les taux d'IGF-1 ne sont pas maintenus après le traitement avec la dose maximale recommandée de 80 mg par jour, ou si le patient ne supporte pas le traitement par Mycapssa.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose de Mycapssa, elle devra être prise dès que possible et au moins 6 heures avant la prochaine dose prévue ; sinon la dose manquée ne doit pas être prise.

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'existe aucune preuve de réduction de la tolérance ou de modification des exigences posologiques chez les patients âgés traités par octréotide.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant un score Child Pugh A ou B. Les patients avec un score Child Pugh C n'ont pas été étudiés ; une surveillance rigoureuse de ces patients est recommandée lors de l'instauration d'un traitement par Mycapssa.

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la demi-vie du médicament peut être augmentée, ce qui nécessite un ajustement de la dose d'entretien.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

Il y a une augmentation significative de l'exposition aux octréotides chez les patients en insuffisance rénale terminale (IRT). Les patients en IRT doivent commencer à prendre Mycapssa à 20 mg par jour. La dose d'entretien doit être ajustée en fonction des taux d'IGF-1, des signes et symptômes du patient et de la tolérance.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Mycapssa chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules de Mycapssa doivent être avalées entières avec un verre d'eau, au moins 1 heure avant ou 2 heures après avoir mangé. Pour minimiser la variabilité chez chaque patient, il est recommandé de prendre les gélules de Mycapssa au même moment chaque jour (par exemple, Mycapssa doit être régulièrement pris au moins 1 heure avant le petit-déjeuner et au moins 2 heures après le dîner) (voir la rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Les tumeurs hypophysaires sécrétant l'hormone de croissance (HG) pouvant parfois se dilater et entraîner de graves complications (par ex. troubles du champ visuel), il est essentiel que tous les patients soient rigoureusement surveillés. En présence de signes d'expansion tumorale, des alternatives thérapeutiques peuvent être recommandées.

Les bénéfices thérapeutiques d'une réduction des niveaux de GH et de la normalisation de la concentration en IGF-1 peuvent potentiellement rétablir la fertilité chez les patientes de sexe féminin présentant une acromégalie. Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées à utiliser une contraception adéquate, si nécessaire, pendant la durée du traitement par octréotide (voir rubrique 4.6).

La fonction thyroïdienne doit être surveillée chez les patients recevant un traitement prolongé par octréotide.

La fonction hépatique doit être surveillée au cours du traitement par ocréotide.

Événements cardiovasculaires

Des cas de bradycardie et de troubles du rythme nodal ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Il peut être nécessaire d'adapter la dose de certains médicaments, notamment les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques ou les substances destinées à contrôler l'équilibre hydro-électrolytique (voir rubrique 4.5).

Vésicule biliaire et événements associés

Des cas de cholélithiase ont été rapportés au cours du traitement par ocréotide et ils pourraient être associés à une cholécystite (voir rubrique 4.8). De plus, après commercialisation, des cas de cholangite ont été rapportés comme une complication de cholélithiase chez les patients recevant des injections d'ocréotide.

Il est recommandé d'effectuer un examen échographique de la vésicule biliaire à des intervalles d'environ 6 à 12 mois au cours du traitement par Mycapssa.

Métabolisme du glucose

En raison de son action inhibitrice sur la GH, le glucagon et l'insuline, l'ocréotide peut affecter la régulation du glucose. La tolérance post-prandiale au glucose peut être altérée. Comme indiqué pour les patients traités par ocréotide par voie sous-cutanée, dans certains cas, un état d'hyperglycémie persistante peut être induit par une administration chronique. Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés.

Les besoins en insuline des patients atteints de diabète de type I peuvent être réduits par l'administration d'ocréotide. Chez les non-diabétiques et les patients atteints de diabète de type II ayant des réserves d'insuline partiellement intactes, l'administration d'ocréotide peut augmenter la glycémie post-prandiale. Il est donc recommandé de surveiller la tolérance au glucose et le traitement antidiabétique.

Alimentation

L'ocréotide peut altérer l'absorption des graisses alimentaires chez certains patients.

Une diminution des taux de vitamine B12 et des anomalies des tests de Schilling ont été observées chez certains patients sous traitement par ocréotide. La surveillance des taux de vitamine B12 est recommandée pendant le traitement par Mycapssa chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur Mycapssa

Il a été démontré que l'administration concomitante de Mycapssa et d'ésoméprazole réduisait la biodisponibilité de Mycapssa. Les médicaments qui modifient le pH du tractus gastro-intestinal supérieur (par ex. autres inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H2 et antiacides) peuvent altérer l'absorption de Mycapssa et entraîner une réduction de la biodisponibilité. L'administration concomitante de Mycapssa et d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'antagonistes des récepteurs H2 ou d'antiacides peut nécessiter une augmentation de la dose de Mycapssa.

L'administration concomitante de Mycapssa et de métabolopramide a réduit la C_{\max} et l'ASC de l'octréotide d'environ 5 % et 11 %, respectivement. La dose Mycapssa devra être adaptée comme indiqué, selon l'effet clinique/biochimique.

L'administration concomitante de Mycapssa et de loperamide a réduit la C_{\max} et l'ASC de l'octréotide d'environ 9 % et 3 % en moyenne, respectivement. La dose Mycapssa devra être adaptée comme indiqué, selon l'effet clinique/biochimique.

Effets de Mycapssa sur d'autres médicaments

De multiples mécanismes tels que l'inhibition des enzymes du cytochrome P450 en raison de la suppression de l'hormone de croissance, du retard de la vidange gastrique ou, dans certains cas, d'une éventuelle augmentation de la perméabilité, sont impliqués, ce qui peut provoquer des interactions médicamenteuses. Par conséquent, les interactions médicamenteuses peuvent varier selon les médicaments. Par conséquent, les autres médicaments ayant un indice thérapeutique étroit doivent être utilisés avec prudence et les doses doivent être adaptées si nécessaire.

Une étude clinique a démontré que les excipients de la formule TPE® (transient permeability enhancer) augmentaient l'absorption intestinale de l'octréotide par transport paracellulaire, à l'aide du test au lactulose-mannitol (voir rubrique 5.1). Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments transportés par voie paracellulaire (par ex. alendronate ou desmopressine) n'a été menée.

En cas d'administration concomitante avec Mycapssa, il peut être nécessaire d'adapter la dose de certains médicaments, notamment les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques ou les substances destinées à contrôler l'équilibre hydro-électrolytiques (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide (HCTZ) et de Mycapssa a entraîné une diminution de 9 % de la C_{\max} et une diminution de 19 % de l'ASC₍₀₋₅₎ de l'HCTZ. Un ajustement de la dose d'HCTZ peut s'avérer nécessaire.

Des adaptations de la dose d'insuline et des médicaments antidiabétiques peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de Mycapssa (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de metformine et de Mycapssa n'a entraîné aucun changement significatif en ce qui concerne l'exposition précoce à la metformine.

Il a été démontré que l'octréotide réduisait l'absorption intestinale de la ciclosporine (diminution de 71 % de la C_{\max} et diminution de 63 % de l'ASC_(inf)). Une adaptation de la dose de ciclosporine peut s'avérer nécessaire.

Il a été démontré que les injections d'octréotide retardaient l'absorption intestinale de la cimétidine. Une adaptation de la dose de la cimétidine peut s'avérer nécessaire.

L'administration concomitante d'injections d'octréotide et de bromocriptine augmente la biodisponibilité de la bromocriptine. Des adaptations de la dose de bromocriptine peuvent s'avérer nécessaires.

L'administration concomitante de lisinopril et de Mycapssa augmente la biodisponibilité du lisinopril (augmentation de 50 % de la C_{\max} et augmentation de 40 % de l'ASC₍₀₋₁₂₎). Une adaptation de la dose de lisinopril peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de Mycapssa

Il a été démontré que l'administration concomitante de digoxine et de Mycapssa diminuait le taux d'absorption de digoxine.

L'administration concomitante de lévonorgestrel et de Mycapssa diminue la biodisponibilité du lévonorgestrel (diminution de 38 % de la C_{\max} et diminution de 24 % de l'ASC₍₀₋₅₎), ce qui peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des progestatifs (voir rubrique 4.6).

L'administration concomitante de warfarine et de Mycapssa n'a entraîné aucun changement significatif en ce qui concerne l'exposition précoce à la warfarine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les patientes en âge de procréer doivent être conseillées à utiliser une contraception adéquate, si nécessaire, pendant la durée du traitement par ocréotide (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de Mycapssa et de lévonorgestrel diminue la biodisponibilité du lévonorgestrel (voir rubrique 4.5). Une diminution de la biodisponibilité peut potentiellement diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des progestatifs. Les femmes doivent être conseillées à utiliser une autre méthode de contraception non hormonale ou une méthode de secours lorsque Mycapssa est utilisé avec des contraceptifs oraux.

Grossesse

Il existe un nombre limité de données (moins de 300 issues de grossesse) sur l'utilisation de l'ocréotide chez la femme enceinte, et dans environ un tiers des cas, les issues de grossesse ne sont pas connues. La majorité des cas ont été rapportés après la mise sur le marché de l'ocréotide et plus de 50 % des grossesses exposées ont été rapportées chez des patientes atteintes d'acromégalie. La plupart des femmes ont été exposées à l'ocréotide au cours du premier trimestre de la grossesse à des doses allant de 100 à 1 200 microgrammes/jour d'ocréotide par voie sous-cutanée ou 10 à 40 mg/mois d'ocréotide à libération prolongée. Des anomalies congénitales ont été signalées dans environ 4 % des cas de grossesse pour lesquels l'issue était connue. Aucune relation de cause à effet avec l'ocréotide n'est suspectée dans ces cas.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Mycapssa au cours de la grossesse (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ignore si l'ocréotide est excrété dans le lait maternel. Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'ocréotide dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés ne peut être exclu. Mycapssa ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

On ne sait pas si l'ocréotide a un effet sur la fertilité humaine. Une descente tardive des testicules a été observée chez les enfants mâles de mères traitées pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois, l'ocréotide n'a pas altéré la fertilité chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel par jour (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Mycapssa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines s'ils ressentent des vertiges, une asthénie/fatigue ou des maux de tête au cours du traitement par Mycapssa.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par Mycapssa sont essentiellement des troubles gastro-intestinaux d'intensité légère à modérée, les douleurs abdominales, les diarrhées et les nausées étant le plus fréquemment rapportés. La fréquence globale des effets indésirables gastro-intestinaux est connue pour diminuer au fil du temps avec la poursuite du traitement.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables médicamenteux (EI) énumérés ci-dessous ont été accumulés à partir d'études cliniques et de l'expérience de sécurité post-AMM de l'octréotide.

Les effets indésirables du médicament sont répertoriés par classe de système d'organe selon la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Expérience de sécurité post-AMM (fréquence indéterminée)
Infections et infestations			Diverticulite, gastro-entérite, gastro-entérite virale, herpès buccal	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Hémangiome du foie	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie	Thrombocytopénie*
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie*, réactions allergiques/d'hypersensibilité*
Affections endocrininiennes		Hypothyroïdie*, affection thyroïdienne (par ex. diminution du taux de thyroïdostimuline, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre)*		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Expérience de sécurité post-AMM (fréquence indéterminée)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie**	Hypoglycémie**, altération de la glycémie à jeun**, anorexie*	Diminution de l'appétit, diabète sucré, hypertriglycémie, déshydratation*	
Affections psychiatriques			Agitation, anxiété, dépression, désorientation, hallucination auditive, hallucination visuelle, insomnie, altération de l'humeur, sautes d'humeur	
Affections du système nerveux	Céphalée**	Vertiges	Sensation de brûlure, syndrome du canal carpien, troubles de l'attention, dysgueusie, hypoesthésie, troubles de la mémoire, paresthésies, présyncope, céphalée sinusale, somnolence, tremblements	
Affections oculaires			Augmentation du larmoiement	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques		Bradycardie**	Troubles du rythme nodal, tachycardie*	Troubles cardiaques, arythmies*
Affections vasculaires			Bouffées congestives, hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*	Trouble de la muqueuse nasale, irritation de la gorge	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, constipation**, flatulences**	Dyspepsie, vomissements, ballonnements abdominaux*, stéatorrhée*, selles molles**, selles décolorées**, gêne abdominale, distension abdominale, gastrite, reflux gastro-œsophagien	Pancréatite aiguë, modification du transit, sécheresse buccale, incontinence fécale, augmentation du volume fécal, selles fréquentes, trouble gastro-intestinal, trouble de la motilité gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdale, odynophagie, achalasia œsophagienne, gonflement de la glande parotide, ténésme rectal	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Expérience de sécurité post-AMM (fréquence indéterminée)
Affections hépatobiliaires	Cholélithiase* *	Cholécystite** , stase biliaire*, hyperbilirubinémie*	Obstruction des voies biliaires, ictère, syndrome post-cholécystectomie, colique biliaire, trouble de la vésicule biliaire, stéatose hépatique	Hépatite aiguë sans cholestase*, hépatite choléstatique*, cholestase*, ictère choléstatique*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit**, éruption cutanée**, alopécie*	Dermatite allergique, hyperhidrose, hypertrichose	Urticaire*
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie	Douleurs dorsales, douleurs osseuses, douleurs au flanc, douleurs à l'aîne, gonflement des articulations, spasmes musculaires, gêne musculo-squelettique, douleurs musculo-squelettiques, myalgie, douleurs aux extrémités, gonflement des tissus mous	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration ¹		Asthénie, fatigue, gonflement périphérique	Sensation anormale, sensation de fluctuation de la température corporelle, malaise, douleur, sensibilité, soif	
Investigations		Élévation des tests de fonction hépatique ²	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de l'urée sanguine, souffle cardiaque, rythme cardiaque irrégulier, augmentation du taux de facteur de croissance insulino-mimétique, augmentation de la lipase, augmentation de la thyroxine, perte de poids, prise de poids	Augmentation de l'hormone de croissance dans le sang

* Ces effets indésirables n'ont pas été observés avec Mycapssa. Leurs fréquences ont été établies sur la base des données de l'octréotide injectable

** Effets indésirables très fréquents ou fréquents plus souvent rapportés avec l'octréotide injectable qu'avec Mycapssa

¹ Les réactions au site d'injection ont été rapportées comme EI très fréquents de l'octréotide injectable. Mycapssa étant administré par voie orale uniquement, cet EI n'est pas inclus dans le tableau

² Pour l'octréotide injectable, les taux élevés de transaminase ont été rapportés comme EI fréquent, et des cas d'augmentation de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl-transférase ont été rapportés après la mise sur le marché (fréquence indéterminée)

Description de certains effets indésirables

Vésicule biliaire et événements associés

Il a été démontré que les analogues de la somatostatine inhibent la contractilité de la vésicule biliaire et diminuent la sécrétion biliaire, ce qui peut entraîner des anomalies de la vésicule biliaire ou une stase biliaire. Si des calculs biliaires apparaissent, ils sont généralement asymptomatiques ; les calculs symptomatiques doivent être traités soit par une thérapie de dissolution avec des acides biliaires, soit par voie chirurgicale.

Affections cardiaques

La bradycardie est un effet indésirable des analogues de la somatostatine. Les modifications à l'ECG observées avec l'octréotide comprennent un allongement de l'intervalle QT, des décalages d'axe, une repolarisation précoce, une tension basse, une transition R/S, une progression précoce de l'onde R et des modifications non spécifiques de l'onde ST-T. La relation entre ces événements et l'octréotide n'est pas établie car de nombreux patients présentent des pathologies cardiaques sous-jacentes (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un nombre limité de surdosages accidentels a été rapporté chez les adultes et les enfants avec les injections d'octréotide. Chez l'adulte, les doses étaient comprises entre 2 400 et 6 000 microgrammes/jour en perfusion continue (100 à 250 microgrammes/heure) ou par voie sous-cutanée (1 500 microgrammes trois fois par jour). Les événements indésirables rapportés étaient l'arythmie, l'hypotension, l'arrêt cardiaque, l'hypoxie cérébrale, la pancréatite, la stéatose hépatique, la diarrhée, la faiblesse, la léthargie, la perte de poids, l'hépatomégalie et l'acidose lactique.

Chez l'enfant, les doses étaient comprises entre 50 et 3 000 microgrammes/jour en perfusion continue (2,1 à 500 microgrammes/heure) ou par voie sous-cutanée (50 à 100 microgrammes). Le seul effet indésirable rapporté était une hyperglycémie légère.

Aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté chez les patients atteints d'un cancer recevant de l'octréotide par voie sous-cutanée à des doses allant de 3 000 à 30 000 microgrammes par jour en doses réparties.

La prise en charge du surdosage est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypothalamiques et hypophysaires et analogues, somatostatine et analogues, code ATC : H01CB02

Mécanisme d'action

L'octréotide est un dérivé octapeptidique de synthèse de la somatostatine naturelle qui exerce des effets pharmacologiques similaires, mais avec une durée d'action considérablement prolongée. Il inhibe la sécrétion pathologiquement accrue de GH, ainsi que de peptides et de sérotonine produits dans le système endocrinien gastro-entéro-pancréatique (GEP).

Chez les animaux, l'octréotide est un inhibiteur plus puissant du GH, du glucagon et de la libération d'insuline que la somatostatine, avec une plus grande sélectivité pour la suppression du GH et du glucagon.

Chez les sujets sains, il a été démontré que l'octréotide inhibe :

- la libération de GH stimulée par l'arginine, hypoglycémie induite par l'effort physique et l'insuline,
- la libération postprandiale d'insuline, de glucagon, de gastrine, d'autres peptides du système endocrinien GEP ainsi que la libération d'insuline et de glucagon stimulée par l'arginine,
- la libération de thyrostimuline (TSH) stimulée par l'hormone libérant la thyrotropine (TRH).

Contrairement à la somatostatine, l'octréotide inhibe la sécrétion de la GH de façon préférentielle par rapport à l'insuline, et son administration n'est pas suivie d'une hypersécrétion hormonale (c.-à-d. GH chez les patients atteints d'acromégalie).

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude à dose unique menée chez des volontaires sains, une inhibition du GH a été observée chez tous les sujets recevant Mycapssa, par rapport à leurs niveaux de GH avant la prise de Mycapssa.

Dans une étude visant à évaluer la durée de l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par Mycapssa, une augmentation de la perméabilité paracellulaire a été observée 2 heures après l'administration de Mycapssa, pour retrouver les niveaux initiaux 5,5 heures après l'administration de Mycapssa. La perméabilité induite par Mycapssa est complètement réversible dans ces délais.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de Mycapssa chez les patients atteints d'acromégalie ont été établies dans trois études cliniques de phase 3 : une étude randomisée, contrôlée versus traitement actif, en ouvert de 9 mois, précédée d'une phase de pré-inclusion de 6 mois (OOC-ACM-302) ; une étude randomisée, contrôlée versus placebo menée en double aveugle de 9 mois (OOC-ACM-303) et une étude contrôlée, menée en ouvert de 7 mois versus le traitement de référence (CH-ACM-01). Les 3 études étaient des études de substitution menées sur des patients atteints d'acromégalie qui avaient répondu au traitement par analogues de la somatostatine injectables. Les 3 études comprenaient des phases d'extension en ouvert facultatives. Dans les 3 études, la dose initiale de Mycapssa était de 40 mg (20 mg le matin et 20 mg le soir). Une augmentation de la dose de Mycapssa était autorisée pendant la période de titration jusqu'à la dose à 60 mg (40 mg le matin et 20 mg le soir), et la dose maximale de 80 mg par jour (40 mg le matin et 40 mg le soir) jusqu'à ce que les patients soient jugés correctement contrôlés sur la base des résultats biochimiques et/ou du jugement clinique. Les patients ont ensuite conservé leur dose cible jusqu'à la fin du traitement.

Étude OOC-ACM-302

Dans l'étude contrôlée versus traitement actif (OOC-ACM-302), 146 patients ont débuté une période de pré-inclusion par Mycapssa dans le même intervalle de dose que celui de leur dernière injection d'analogue de la somatostatine. Le taux d'IGF-1 moyen initial correspondait à 0,9 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Cent-seize patients (79,5 %) ont terminé la phase de pré-inclusion de 6 mois ; 30 patients (20,5 %) ont arrêté le traitement. Les motifs d'interruption les plus fréquents pendant la phase de pré-inclusion étaient l'échec du traitement (5,5 %) et l'apparition d'événements indésirables (9,6 %, principalement des événements gastro-intestinaux d'intensité légère à modérée).

Sur les 146 patients recrutés, 92 (63,0 %) ont terminé la phase de pré-inclusion et étaient biochimiquement contrôlés (définis comme IGF-1 $\leq 1,3$ fois la LSN et GH $< 2,5$ ng/ml). Ces patients ont été randomisés pour poursuivre le traitement par Mycapssa ou revenir à leur traitement antérieur par analogues de la somatostatine injectables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude OOC-ACM-302 était la proportion de patients biochimiquement contrôlés tout au long de la phase de traitement randomisée contrôlée (TRC) de 9 mois. Un patient était jugé biochimiquement contrôlé si la moyenne pondérée dans le temps de l'IGF-1 de toutes les évaluations IGF-1 pendant la phase de TRC était < 1,3 fois la LSN.

90,9 % des patients traités par Mycapssa versus 100 % des patients traités par analogues de la somatostatine injectables étaient contrôlés biochimiquement tout au long de la phase de TRC. Le principal critère d'évaluation répondait au critère de non-infériorité prédéfini de -20 % (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats du critère d'évaluation principal de l'étude OOC-ACM-302

	Mycapssa (N = 55)	Analogues de la somatostatine injectables (N = 37)
Analyse primaire		
Contrôle biochimique ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Différence dans les proportions ajustées ²	-9,1	
IC à 95 %	(-19,9, 0,5)	

¹ Défini comme la moyenne pondérée dans le temps de l'IGF-1 de toutes les évaluations des taux d'IGF-1 pendant la phase de TRC < 1,3 fois la LSN

² La différence ajustée et l'IC ont été obtenus en utilisant la méthode M&N stratifiée
IC = intervalle de confiance ; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique 1 ; M&N = Miettinen & Nurminen ; TRC = phase de traitement randomisée contrôlée ; LSN = limite supérieure de la normale

Le tableau 3 comprend des données sur les symptômes d'acromégalie active rapportés pendant les phases de pré-inclusion et de TRC de l'étude OOC-ACM-302.

Tableau 3 : Proportion de patients présentant des symptômes d'acromégalie active chez les patients inclus dans la phase de traitement randomisé contrôlé de l'étude OOC-ACM-302

	Phase d'inclusion		Phase TRC	
	Analogues de la somatostatine injectables de référence à la préinclusion % (N = 92)	Fin de la pré-inclusion Mycapssa % (N = 92)	Fin de la TRC Analogues de la somatostatine injectables % (N = 37)	Fin de la TRC Mycapssa % (N = 55)
Symptôme				
Douleur articulaire	71	62	70	60
Gonflement des extrémités	47	33	41	42
Transpiration	50	42	54	38
Fatigue	75	64	65	64
Céphalée	50	48	43	53

TRC = phase de traitement randomisée contrôlée

Étude OOC-ACM-303

L'étude contrôlée versus placebo OOC-ACM-303 incluait 56 patients. Le taux d'IGF-1 initial moyen était de 0,8 fois la LSN. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion ajustée de patients à la dose de somatostatine ayant maintenu leur réponse biochimique, définie de façon similaire aux critères d'inclusion, comme un taux d'IGF-1 inférieur ou égal à la LSN à la fin des

9 mois de traitement. 58,2 % des patients traités par Mycapssa versus 19,4 % des patients traités par placebo ont maintenu leur réponse biochimique ($p = 0,0079$; voir Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats du critère d'évaluation principal de l'étude OOC-ACM-303

	Mycapssa (N = 28)	Placebo (N = 28)
Maintien de la réponse biochimique ¹ , proportions ajustées ²	58,16	19,42
Différence dans les proportions ajustées ²	38,74	
IC à 95 %	(10,68 ; 59,90)	
Valeur de p	0,0079	

¹ Défini comme un un taux d'IGF-1 moyen $\leq 1 \times$ LSN après 9 mois de traitement. L'arrêt prématuré du traitement était considéré comme une absence de réponse.

² Ajusté selon le groupe de traitement, la dose initiale de SRL et le niveau initial des taux d'IGF-1
IC = intervalle de confiance ; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique 1 ; SRL = ligand du récepteur de la somatostatine ; LSN = limite supérieure de la normale

Étude CH-ACM-01

L'étude de référence contrôlée CH-ACM-01 incluait 151 patients. Le taux d'IGF-1 initial moyen était de 0,9 fois la LSN. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de répondeurs à la fin de la phase principale de traitement de 7 mois. La réponse a été définie de manière similaire aux critères d'inclusion tels que des taux d'IGF-1 inférieurs à 1,3 fois la LSN et des taux de GH inférieurs à 2,5 ng/ml. Au total, 64,9 % des patients étaient des répondeurs à la fin de la phase principale de traitement (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats du critère d'évaluation principal de l'étude CH-ACM-01

	Mycapssa (N = 151)
Répondeurs ¹ , n (%)	98 (64,9)
IC à 95 % exact pour % ²	(58,4, 74,2)

¹ Définie comme un taux d'IGF-1 $< 1,3$ fois la LSN (ajustée en fonction de l'âge et du sexe) et GH intégré sur 2 heures $< 2,5$ ng/ml après 7 mois de traitement (analyse LOCF)

² Obtenue à l'aide de la méthode Clopper-Pearson (Exact)

IC = intervalle de confiance ; GH = hormone de croissance ; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique 1 ; LOCF = dernière observation reportée ; LSN = limite supérieure de la normale

Les scores individuels des symptômes de gonflement des extrémités et de douleur articulaire ont montré une amélioration statistiquement significative à la fin de la période principale de traitement, alors qu'ils étaient traités par Mycapssa, par rapport au début de l'étude, alors qu'ils étaient traités par des analogues de la somatostatine injectables ($p = 0,0165$ et $p = 0,0382$, respectivement).

Population pédiatrique

Voir la rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'octréotide administré par voie orale est absorbé dans les intestins par voie paracellulaire. Les excipients de la formule TPE® (transient permeability enhancer) facilitent l'absorption de l'octréotide. Une étude clinique a démontré que les excipients de TPE augmentaient l'absorption intestinale par voie paracellulaire, à l'aide du test au lactulose-mannitol (voir rubrique 4.5). L'augmentation de la perméabilité s'est révélée passagère et réversible (voir rubrique 5.1).

Chez les sujets sains, l'exposition systémique, telle que mesurée par l'ASC, d'une dose orale unique de Mycapssa (20 mg d'acétate d'octréotide) était de 95 % à 100 % de celle d'une dose unique d'acétate d'octréotide par voie sous-cutanée (0,1 mg d'acétate d'octréotide), démontrant ainsi une exposition comparable. Les pics de concentration d'octréotide (C_{max}) étaient 22 à 33 % inférieurs après administration orale par rapport à la voie sous-cutanée. Le temps d'absorption était plus long après l'administration orale qu'après l'administration sous-cutanée ; les pics de concentrations ont été atteints à un temps médiane 1,67-2,5 heures après l'administration orale et après 0,5 heure après l'administration sous-cutanée.

Après administration d'une dose unique de Mycapssa, l'exposition systémique à l'octréotide chez des sujets sains a augmenté proportionnellement à la dose pour des doses comprises entre 3 et 40 mg. Chez les patients atteints d'acromégalie, il y a eu une augmentation liée à la dose des concentrations plasmatiques moyennes d'octréotide après l'administration chronique de Mycapssa 40 mg (20 mg deux fois par jour), 60 mg (40 mg le matin/20 mg le soir) et 80 mg (40 mg deux fois par jour).

Effet de la nourriture sur l'absorption orale

Dans des études menées sur des volontaires sains, l'administration de Mycapssa à 20 mg avec de la nourriture a entraîné une diminution d'environ 90 % de l'ampleur de l'absorption. Les repas riches en matières grasses consommés 1 heure avant ou 2 heures après l'administration de la dose ont significativement réduit l'absorption de Mycapssa (voir rubrique 4.2).

Dans toutes les études de phase 3, les gélules de Mycapssa étaient prises au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après avoir mangé.

Distribution

Après injection sous-cutanée, le volume de distribution est de 0,27 l/kg et la clairance corporelle totale est de 160 ml/min. La liaison aux protéines plasmatiques s'élève à 65 %. La quantité d'octréotide liée aux cellules sanguines est négligeable.

Élimination

La demi-vie d'élimination après administration sous-cutanée est de 100 minutes. La majeure partie du peptide est éliminée dans les selles, tandis qu'environ 32 % sont éliminés inchangés dans les urines.

La demi-vie après administration orale unique de Mycapssa était similaire à la voie sous-cutanée (2,66 heures et 2,27 heures, respectivement).

Chez les patients atteints d'acromégalie, l'élimination après l'administration d'une dose chronique était légèrement plus lente que celle observée chez les volontaires sains, avec des valeurs moyennes de demi-vie apparentes à l'état d'équilibre comprises entre 3,2 et 4,5 heures entre les doses (20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg). L'élimination s'achève environ 48 heures après la dernière dose chez les patients ayant atteint des niveaux plasmatiques stables.

Population de patients particulière

Patients en insuffisance rénale

L'exposition chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] compris entre 15 et 29 ml/min/1,73 m²) n'était pas significativement différente de celle des sujets témoins sains appariés. Les sujets en insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse présentaient des concentrations plasmatiques moyennes plus élevées que les sujets atteints d'insuffisance rénale grave avec des valeurs moyennes plus élevées pour les pics de concentration plasmatique, l'exposition (ASC) et la demi-vie, ce qui correspond à un effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition à l'octréotide (voir rubrique 4.2).

Patients en insuffisance hépatique

La capacité d'élimination peut être réduite chez les patients atteints de cirrhose hépatique, mais pas chez les patients atteints d'une stéatose hépatique.

La pharmacocinétique de l'octréotide après administration de 10 mg ou 20 mg de Mycapssa chez des sujets présentant une cirrhose stable et une hypertension portale (Child Pugh A ou B) était comparable à la pharmacocinétique chez les volontaires sains (voir rubrique 4.2). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec un score Child Pugh A ou B.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicologie aiguë et à doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicologie de la reproduction de l'acétate d'octréotide chez l'animal n'ont révélé aucun problème de sécurité spécifique chez l'homme.

Les études de reproduction avec l'acétate d'octréotide chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène, embryonnaire/fœtal ou autre sur la reproduction dû à l'octréotide à des doses parentales allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Un certain retard de croissance physiologique a été constaté chez la progéniture de rats qui était transitoire et imputable à l'inhibition du GH induite par une activité pharmacodynamique excessive (voir rubrique 4.6).

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les rats juvéniles. Dans les études de développement prénatal et postnatal, une croissance et une maturation réduites ont été observées chez la première génération filiale (F1) de mères ayant reçu de l'octréotide pendant toute la grossesse et la période de lactation. Une descente tardive des testicules a été observée chez les ratons mâles de F1, mais la fertilité des ratons mâles de F1 affectés est restée normale. Ainsi, les observations mentionnées ci-dessus étaient passagères et jugées successives à l'inhibition du GH.

Cancérogénicité/toxicité chronique

Chez les rats recevant de l'acétate d'octréotide à des doses sous-cutanées quotidiennes allant jusqu'à 1,25 mg/kg de poids corporel, des fibrosarcomes ont été observés, principalement chez des mâles, au site d'injection sous-cutanée après 52, 104 et 113/116 semaines. Des tumeurs locales se sont également développées chez les rats témoins, mais le développement de ces tumeurs a été attribué à une fibroplasie désordonnée due aux effets irritants durables sur les sites d'injection, renforcés par le véhicule acide lactique/mannitol. Cette réaction tissulaire non spécifique semblait propre aux rats. Les lésions néoplasiques n'ont pas été observées soit chez les souris recevant des injections sous-cutanées quotidiennes d'octréotide à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg pendant 98 semaines, soit chez les chiens traités par des doses sous-cutanées quotidiennes d'octréotide pendant 52 semaines, soit chez les singes cynomolgus traités par voie orale avec 20 mg/jour d'octréotide (sous forme de gélules d'octréotide) pendant 9 mois.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone
Caprylate de sodium
Chlorure de magnésium
Polysorbate 80
Monocaprylate de glycéryle
Tricaprylate de glycéryle
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Acide méthacrylique – copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1)
Talc

Citrate de triéthyle
Silice colloïdale anhydre
Hydrogénocarbonate de sodium
Laurylsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Mycapssa peut être conservé en dehors du réfrigérateur jusqu'à un mois, mais ne doit pas être conservé au-delà de 25 °C ; le médicament doit ensuite être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en polychlorotrifluoroéthylène [PCTFE]/polyéthylène [PE]/polychlorure de vinyle [PVC]-aluminium.

Conditionnement de 28 gélules gastrorésistantes.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les patients doivent sortir les gélules de la plaquette avec délicatesse. Les patients doivent appuyer délicatement sur le haut ou le bas de la gélule ; ne pas appuyer au centre d'une gélule, car cela risquerait de l'abîmer. Si la gélule est fissurée ou cassée, les patients doivent la jeter et en sortir une nouvelle gélule.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1690/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mycapssa 20 mg gélules gastrorésistantes
octréotide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient de l'acétate d'octréotide équivalent à 20 mg d'octréotide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélules gastrorésistantes
28 gélules gastrorésistantes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Comment sortir la gélule :



Appuyez DÉLICATEMENT sur le haut ou le bas de la gélule.



N'appuyez PAS au centre de la gélule.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Pendant l'utilisation, Mycapssa peut être conservé à une température maximale de 25 °C pendant 1 mois.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1690/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Mycapssa

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mycapssa 20 mg gélules gastro-résistantes
octréotide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Mycapssa 20 mg gélules gastrorésistantes octréotide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mycapssa et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mycapssa
3. Comment prendre Mycapssa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Mycapssa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mycapssa et dans quels cas est-il utilisé

Mycapssa contient la substance active octréotide. L'octréotide est une forme synthétique de la somatostatine, une substance naturelle qui contrôle la libération de l'hormone de croissance humaine. L'octréotide fonctionne de la même manière que la somatostatine, mais son action dure plus longtemps et ne doit donc pas être prise aussi souvent.

Mycapssa est utilisé pour le traitement d'entretien chez les adultes atteints d'acromégalie, une maladie qui se caractérise par une production excessive d'hormone de croissance par l'organisme. Il est utilisé chez les patients chez qui des médicaments tels que la somatostatine ont déjà montré leurs bienfaits.

Normalement, l'hormone de croissance régule la croissance des tissus, des organes et des os. En cas d'acromégalie, une production accrue d'hormone de croissance (généralement à partir d'une tumeur non cancéreuse dans l'hypophyse) entraîne un élargissement des os et de certains tissus, ainsi que des symptômes tels que des maux de tête, une transpiration excessive, un engourdissement des mains et des pieds, de la fatigue et des douleurs articulaires. Le traitement par Mycapssa peut aider à soulager les symptômes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mycapssa

Ne prenez jamais Mycapssa

- si vous êtes allergique à l'octréotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Mycapssa ou pendant le traitement si vous avez :

- **des troubles cardiaques ou de circulation sanguine**, car le médicament peut affecter la fréquence et la régularité de votre rythme cardiaque.

- **des troubles de la vésicule biliaire.** L'octréotide peut provoquer la formation de calculs biliaires et votre médecin vous recommandera des échographies pour vérifier cela, généralement tous les 6 à 12 mois pendant toute la durée du médicament.
- **du diabète,** car Mycapssa peut affecter votre glycémie. Une augmentation persistante du taux de glycémie peut survenir pendant une utilisation au long cours. Des taux de glycémie bas ont également été rapportés. Par conséquent, votre médecin peut vous recommander de surveiller votre glycémie et de traiter votre diabète.
Si vous souffrez de diabète de type I et que vous êtes traité(e) avec de l'insuline, vos doses pourront être réduites pendant le traitement par Mycapssa.
- des antécédents de **carence en vitamine B12.** Si vous avez des antécédents de carence en vitamine B12, votre médecin voudra peut-être contrôler périodiquement votre taux de vitamine B12 pendant le traitement par Mycapssa, car ce médicament peut diminuer les taux de vitamine B12 dans le sang.

Surveillance pendant le traitement

Les tumeurs de l'hypophyse qui produisent un excès d'hormone de croissance et entraînent une acromégalie se dilatent parfois, provoquant de graves complications telles que des problèmes visuels. Il est essentiel de surveiller la croissance de la tumeur pendant la prise de Mycapssa. En présence de signe d'expansion tumorale, votre médecin pourra vous prescrire un traitement différent.

Votre médecin vérifiera régulièrement votre fonction hépatique pendant le traitement et surveillera également votre fonction thyroïdienne pendant le traitement prolongé par Mycapssa.

Enfants et adolescents

Mycapssa n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car on ne sait pas s'il est sûr ou efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Mycapssa

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants, car ils peuvent altérer le mécanisme d'action de Mycapssa :

- médicaments qui contrôlent ou réduisent l'acidité gastrique
- métoprolamide : un médicament contre les nausées et les vomissements
- lopéramide : un médicament contre les diarrhées

Informez également votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, qui peuvent être affectés lorsqu'ils sont utilisés avec Mycapssa. Si vous prenez ces médicaments, votre médecin devra peut-être ajuster les doses de ces médicaments :

- médicaments appelés bêtabloquants, destinés à traiter l'hypertension artérielle, les maladies cardiaques ou d'autres maladies
- médicaments appelés inhibiteurs calciques, destinés à traiter l'hypertension artérielle ou les maladies cardiaques
- hydrochlorothiazide : un médicament contre l'hypertension artérielle et le gonflement des tissus provoqués par un excès de liquide
- quinidine : un médicament contre les rythmes cardiaques irréguliers
- lisinopril : un médicament contre l'hypertension artérielle et d'autres maladies cardiaques et rénales spécifiques
- digoxine : un médicament contre la faiblesse cardiaque et les battements de cœur irréguliers
- médicaments destinés à traiter l'équilibre hydro-électrolytique
- insuline ou autres médicaments contre le diabète
- ciclosporine : un médicament destiné à éviter le rejet des greffes, à traiter les maladies cutanées graves, des inflammations sévères des yeux et des articulations

- bromocriptine : médicament contre la maladie de Parkinson et d'autres maladies (par ex. tumeurs hypophysaires) et pour faciliter le sevrage
- contraceptifs oraux, tels que pilules contraceptives : un médicament destiné à prévenir la grossesse ou à traiter les saignements menstruels abondants
Mycapssa peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux contenant des progestatifs.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Évitez de prendre Mycapssa pendant la grossesse et l'allaitement. Il s'agit d'une précaution, car les informations sur l'utilisation de Mycapssa pendant la grossesse et l'allaitement sont limitées.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Mycapssa. Discutez des méthodes appropriées avec votre médecin, car Mycapssa peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des progestatifs. Si vous utilisez de tels contraceptifs, il est donc conseillé d'utiliser d'autres méthodes de contraception non hormonales ou d'ajouter une méthode de secours pendant la prise de Mycapssa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Mycapssa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Évitez toutefois de conduire ou d'utiliser des machines si votre capacité de réaction est réduite en raison d'effets secondaires tels que vertiges, faiblesse/fatigue ou maux de tête.

Mycapssa contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Mycapssa

Veillez toujours à prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale recommandée est de 1 gélule deux fois par jour.

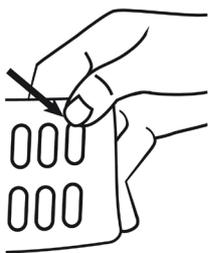
Le médecin augmentera progressivement la dose par paliers d'une gélule chaque jour pour contrôler correctement votre maladie, jusqu'à une dose quotidienne **maximale** recommandée de **4 gélules**. Votre médecin vérifiera vos symptômes et les niveaux d'une substance appelée facteur de croissance insulino-mimétique toutes les 2 semaines environ après chaque augmentation de dose, afin de vérifier comment votre corps réagit à la nouvelle dose et de trouver la dose qui vous convient.

Votre médecin vérifiera vos symptômes moins souvent une fois que vous prendrez une dose quotidienne régulière. Lors de ces contrôles, votre médecin s'assurera que le médicament est toujours efficace chez vous.

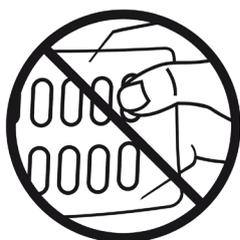
Mode d'emploi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Avalez les gélules entières avec un verre d'eau, au moins 1 heure avant ou 2 heures après avoir mangé. Il est recommandé de prendre les gélules de Mycapssa au même moment chaque jour (par exemple, prendre Mycapssa au moins 1 heure avant le petit-déjeuner et au moins 2 heures après le dîner).

Comment sortir une gélule de la plaquette :
Appuyez DÉLICATEMENT sur le haut ou le bas de la gélule.



N'appuyez PAS au centre de la gélule. Cela pourrait l'endommager.
Si une gélule est fissurée ou cassée, jetez-la et sortez une autre gélule.



Si vous avez pris plus de Mycapssa que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Mycapssa que vous n'auriez dû, cessez de prendre ce médicament et signalez-le immédiatement à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Mycapssa

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Prenez une dose dès que vous vous en souvenez, à condition qu'elle soit prise au moins 6 heures avant la prochaine dose prévue. Sinon, ignorez la dose manquée et prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre Mycapssa

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir discuté au préalable avec votre médecin. Si vous arrêtez de prendre Mycapssa, vos symptômes d'acromégalie pourraient réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets secondaires peuvent survenir à raison des fréquences suivantes :

Très fréquent (pouvant concerner plus d'1 personne sur 10)

- douleur abdominale (mal au ventre)
- diarrhée
- nausée
- augmentation de la glycémie
- maux de tête
- constipation
- flatulences
- calculs biliaires

Fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- vertiges
- gêne, ballonnement ou gonflement de l'abdomen (ventre)
- indigestion

- inflammation de la paroi abdominale
- maladie causée par le reflux de sucs gastriques
- vomissements
- douleurs articulaires
- faiblesse, fatigue
- gonflement des bras et/ou des jambes
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques
- glycémie basse
- selles décolorées, selles molles
- perte d'appétit
- ralentissement des battements du cœur
- difficultés respiratoires
- excès de graisse dans les selles
- inflammation aiguë de la vésicule biliaire
- épaissement de la bile
- augmentation du taux de bilirubine dans le sang, un déchet issu de la dégradation des globules rouges
- démangeaisons, éruption cutanée
- perte de cheveux
- troubles thyroïdiens

Peu fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- inflammation de poches anormales dans la paroi du gros intestin
- inflammation de l'estomac et de la paroi intestinale
- herpès (aphtes) de la paroi de la bouche
- tumeur non agressive des vaisseaux sanguins hépatiques
- réduction du nombre de globules blancs
- diminution de l'appétit
- diabète sucré
- déshydratation
- valeurs élevées de matières grasses sanguines des triglycérides
- agitation
- anxiété
- dépression, désorientation, humeur altérée, sautes d'humeur
- hallucination auditive, hallucination visuelle
- troubles du sommeil
- douleurs, engourdissement et fourmillements au poignet ou à la main
- attention perturbée
- altération du goût
- mémoire réduite
- sensation anormale telle qu'une sensation de toucher réduite, brûlures, picotements, fourmis et démangeaisons
- sensation de faiblesse
- maux de tête dus à des sinus bouchés
- somnolence
- tremblements
- augmentation de la production de larmes
- battement de cœur irrégulier, battement de cœur rapide
- rougeur soudaine de la peau et sensation de chaleur
- tension artérielle basse
- affection de la paroi interne du nez, irritation de la gorge
- inflammation aiguë du pancréas
- modification du transit intestinal
- bouche sèche
- incontinence fécale, augmentation du volume des selles
- transit fréquent
- troubles de l'estomac et de l'intestin, tels que trouble de la motilité

- hémorroïdes hémorragiques
- douleurs lors de l'ingestion
- trouble appelé achalasie pouvant entraîner la fermeture du sphincter inférieur du gosier, provoquant des difficultés à avaler
- agrandissement de la glande parotide (mâchoire)
- sensation de vidange incomplète de l'intestin
- obstruction du conduit cholédoque
- jaunissement de la peau, des organes internes et/ou du blanc des yeux
- affection après l'ablation chirurgicale de la vésicule biliaire appelée syndrome post-cholécystectomie
- attaque biliaire, trouble biliaire
- foie gras
- inflammation cutanée allergique
- transpiration accrue
- pilosité excessive
- douleurs, telles que douleurs dorsales, osseuses, au flanc, à l'aîne
- gonflement articulaire
- spasmes musculaires
- gêne ou douleurs musculaires et squelettiques
- douleur dans les bras et les jambes
- gonflement des tissus mous
- sensation anormale ou malaise
- sensation de fluctuation de la température corporelle
- sensibilité
- soif
- souffle au cœur
- prise ou perte de poids
- taux sanguins élevés de :
 - créatine phosphokinase
 - créatinine
 - lactate déshydrogénase
 - urée
 - facteur de croissance insulino-mimétique
 - lipase
 - thyroxine

Fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles)

- affection cardiaque
- augmentation des taux d'hormones de croissance dans le sang
- taux de plaquettes bas, pouvant entraîner la formation d'ecchymoses ou des saignements
- réactions allergiques sévères ou autres réactions allergiques
- rythme cardiaque anormal
- inflammation du foie
- débit biliaire réduit
- ictère
- urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Mycapssa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Mycapssa peut être conservé en dehors du réfrigérateur jusqu'à un mois, mais ne doit pas être conservé au-delà de 25 °C ; le médicament doit ensuite être jeté.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mycapssa

- La substance active est l'octréotide. Une gélule contient de l'acétate d'octréotide équivalent à 20 mg d'octréotide.
- Les autres ingrédients sont la povidone, le caprylate de sodium, le chlorure de magnésium, le polysorbate 80, le monocaprylate de glycéryle, le tricaprylate de glycéryle, la gélatine, le dioxyde de titane (E171), l'acide méthacrylique – copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1), le talc, le citrate de triéthyle, la silice, l'anhydre colloïdal, le carbonate d'hydrogène de sodium, le laurylsulfate de sodium (voir rubrique 2 « Mycapssa contient du sodium »).

Comment se présente Mycapssa et contenu de l'emballage extérieur

Mycapssa se présente sous la forme de gélules gastrorésistantes blanches (capsule rigide gastrorésistante). Elles sont emballées dans des plaquettes en plastique/aluminium dans une boîte.

Présentation : 28 gélules gastrorésistantes

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.