

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isturisa 1 mg филмирани таблетки
Isturisa 5 mg филмирани таблетки
Isturisa 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Isturisa 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа осилодростат фосфат, еквивалентно на 1 mg осилодростат (osilodrostat).

Isturisa 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа осилодростат фосфат, еквивалентно на 5 mg осилодростат (osilodrostat).

Isturisa 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа осилодростат фосфат, еквивалентно на 10 mg осилодростат (osilodrostat).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Isturisa 1 mg филмирани таблетки

Бледожълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосен ръб, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение „1“ от едната страна.. Приблизителен диаметър 6,1 mm.

Isturisa 5 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосен ръб, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна. Приблизителен диаметър 7,1 mm.

Isturisa 10 mg филмирани таблетки

Бledoоранжево-кафяви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосен ръб, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение „10“ от едната страна.. Приблизителен диаметър 9,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Isturisa е показан за лечение на ендегенен синдром на Cushing при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и наблюдава от лекари, които имат опит в ендокринологията или вътрешни болести и имат достъп до подходяща апаратура за проследяване на биохимичните отговори, защото дозата трябва да се коригира, за да посрещне терапевтичните нужди на пациента, въз основа на нормализирането на кортизоловите нива.

Дозировка

Препоръчителната начална доза е 2 mg осилодростат два пъти дневно. За пациентите от азиатски произход се препоръчва намалена начална доза от 1 mg два пъти дневно (вж. точка 5.2).

Дозата може постепенно да се титрира (отначало възходящо на стъпки от 1 или 2 mg) въз основа на индивидуалния отговор и поносимост, като целта е да се достигнат нормални кортизолови нива. Препоръчва се проследяване на кортизоловите нива (напр. 24-часов свободен кортизол в урината, серумен/плазмен кортизол) на всеки 1-2 седмици, докато се стигне до поддържане на подходящ клиничен отговор. След това може да се обмисли по-рядко проследяване, както е клинично показано, освен ако няма причини за допълнително проследяване (вж. точки 4.4 и 4.5). Дозата трябва да се повишава не по-често от веднъж на всеки 1-2 седмици и в зависимост от резултатите от оценката на кортизола и индивидуалния клиничен отговор.

Дозата осилодростат трябва да се намали или лечението да се прекъсне временно, ако кортизоловите нива са под долната граница на нормата или ако има бързо понижаване на кортизоловите нива до долната граница на нормалния диапазон, или ако пациентът има признаци или симптоми, предполагащи хипокортизолизъм (вж. точка 4.4). След отзвучаването на симптомите приемът на Isturisa може да се възобнови при по-ниска доза, при условие, че кортизоловите нива са над долната граница на нормата при липса на заместителна терапия с глюкокортикоиди. Овластяването на други подозирани нежелани реакции по време на лечението също може да наложи временно намаляване на дозата или временно прекъсване на лечението.

Обичайната поддържаща доза в клиничните проучвания варира между 2 и 7 mg два пъти дневно.

Максималната препоръчителна доза Isturisa е 30 mg два пъти дневно.

Ако някоя доза бъде пропусната, пациентът трябва да вземе следващата предписана доза по график; следващата доза не трябва да е двойна.

Старческа възраст (65 години или повече)

Няма доказателства, които да предполагат, че е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години. Данните от използването на осилодростат при тази популация обаче са ограничени, следователно Isturisa трябва да се прилага с повишено внимание при тази възрастова група.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Нивата на свободния кортизол в урината (СКУ) трябва да се интерпретират внимателно при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане поради намалената екскреция на СКУ. При тези пациенти трябва да се обмислят алтернативни методи за проследяване на кортизола.

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A). При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) препоръчителната начална доза е 1 mg два пъти дневно. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) препоръчителната начална доза е 1 mg веднъж дневно вечер с първоначално възходящо титриране до 1 mg два пъти дневно (вж. точка 5.2).

Данните за употреба при пациенти с чернодробно увреждане са ограничени. По време на титрирането на дозата при пациенти с чернодробно увреждане може да се наложи по-често проследяване на функцията на надбъбречните жлези.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Isturisa при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Isturisa може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипокортизолизъм

Инхибирането на кортизоловия синтез от осилодростат води до свързани с хипокортизолизъм събития като синдром на отнемане на кортизола (симптоматично намаляване на кортизоловите нива, но все още над долната граница на нормалния диапазон) и надбъбречна недостатъчност (кортизолови нива под нормалния диапазон).

Кортизоловите нива трябва да се следят през редовни интервали (вж. точка 4.2), защото свързани с хипокортизолизъм събития могат да се появят по всяко време на лечението. Препоръчва се допълнително наблюдение, особено при състояния, при които се увеличава нуждата от кортизол, като психически или физически стрес, или при промяна на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които могат да повлияят експозицията на осилодростат (вж. точка 4.5). Препоръчва се използването на лабораторни методи, които не показват значима кръстосана реактивност с кортизоловите прекурсори като 11-дезоксикортизол, който може да се увеличи по време на лечението с осилодростат.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите, свързани с хипокортизолизъм (напр. гадене, повръщане, умора, коремна болка, загуба на апетит и замаяност).

Пациентите със симптоми трябва да се наблюдават за хипотония, хипонатриемия, хиперкалиемия и/или хипогликемия. При съмнение за хипокортизолизъм, трябва да се измерят кортизоловите нива и да се обмисли временно намаляване или прекъсване на приема на осилодростат. Ако е необходимо, трябва да се започне заместителна терапия с кортикостероиди. След отзвучаването на симптомите приемът на Isturisa може да се възобнови при по-ниска доза, при условие, че кортизоловите нива са над долната граница на нормата при липса на заместителна терапия с глюкокортикоиди.

Удължаване на QTc интервала

В едно обстойно проучване за QT, осилодростат е свързан с дозозависимо удължаване на QT интервала (средно максимално изчислено удължаване на QTcF с +5,3 ms при най-високата препоръчителна доза от 30 mg), което може да предизвика сърдечни аритмии (вж. точка 5.1). В клинични проучвания се съобщава за нежелани реакции с удължаване на QT интервала и клинично значими находки в ЕКГ.

Трябва да се направи ЕКГ преди да се започне лечение с Isturisa, както и в рамките на една седмица след началото на лечението, а след това според клиничните показания. Ако QTc интервалът надвишава 480 ms преди или по време на лечението, се препоръчва консултация с кардиолог. Може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението.

Преди приложението на Isturisa трябва да бъде коригирана налична хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия, а по време на терапията трябва да се проследяват периодично електролитните нива.

Isturisa трябва да се прилага с повишено внимание и да се прецени внимателно съотношението полза/риск при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, като:

- вроден синдром на удължен QT интервал
- значимо сърдечносъдово заболяване (включително застойна сърдечна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия, продължителна камерна тахикардия, напреднал атриовентрикуларен блок и клинично значими брадиаритмии), и
- съпътстваща употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.5).

Ако Isturisa се прилага при пациенти с тези рискови фактори, препоръчва се по-често проследяване с ЕКГ.

Кортикотрофен туморен растеж

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с осилодростат при пациенти, които по време на лечението развиват ЯМР-потвърден инвазивен кортикотрофен тумор.

Съпътстваща употреба със силни ензимни инхибитори и индуктори

Препоръчва се повишено внимание и строго проследяване, когато по време на лечението с осилодростат едновременно се въвеждат или прекратяват лекарствени продукти, които силно инхибират или индуцират множество ензими (вж. точка 4.5), тъй като могат да повлияят на експозицията на осилодростат, което може да доведе до риск от нежелани събития (поради потенциално увеличаване на експозицията) или до намалена ефективност (поради потенциално намаляване на експозицията).

Жени с детероден потенциал

Isturisa може да причини увреждане на плода. Преди започване на лечение с Isturisa при жени с детероден потенциал трябва да се провери статуса по отношение на бременност и тези пациентки трябва да бъдат консултирани за потенциалния риск за плода и за необходимостта да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко една седмица след спирането му (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални фармакодинамични взаимодействия

Едновременното приложение на осилодростат с други терапии, за които е известно, че повлияват QT интервала, може да доведе до удължаване на QT интервала при пациенти с известни нарушения на сърдечния ритъм (вж. точки 4.4 и 5.1). Трябва да се има предвид период

на медикаментозно очистване при смяна на лечението с други продукти, за които е известно, че повлияват QT интервала, например пасиреотид или кетоконазол.

Въздействие на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на осилодростат

Потенциалът за клинични взаимодействия от типа лекарство-лекарство (DDI) с едновременно прилагани лекарствени продукти, които инхибират транспортери или отделен CYP или UGT ензим, е нисък (вж. точка 5.2).

Силни ензимни инхибитори

Препоръчва се повишено внимание при едновременното прилагане на лекарствени продукти, които силно инхибират множество ензими, които се въвеждат или прекъсват по време на лечението с осилодростат (вж. точка 4.4).

Силни ензимни индуктори

Препоръчва се повишено внимание при едновременното прилагане на лекарствени продукти, които силно индуцират множество ензими (напр. рифампин), които се въвеждат или прекъсват по време на лечението с осилодростат (вж. точка 4.4).

Въздействие на осилодростат върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Тъй като осилодростат и неговият основен метаболит М34.5 могат да инхибират и/или да индуцират множество ензими и транспортери, препоръчва се повишено внимание, когато осилодростат се прилага едновременно с чувствителни субстрати на ензим или транспортер, с тесен терапевтичен индекс. Наличните данни за взаимодействията са обобщени по-долу (вж. също точка 5.2).

Клинични проучвания

В проучване при здрави доброволци (n=20), в което е използвана единична доза от 50 mg осилодростат и коктейл от лекарства сонди е установено, че осилодростат е слаб инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4/5, слаб до умерен инхибитор на CYP2C19 и умерен инхибитор на CYP1A2.

- CYP2D6 – средно геометричното съотношение на AUC е 1,5 за декстрометорфан (CYP2D6 субстрат), когато се прилага с осилодростат в сравнение със самостоятелно приложение.
- CYP3A4 – средно геометричното съотношение на AUC е 1,5 за мидазолам (CYP3A4 субстрат), когато се прилага с осилодростат в сравнение със самостоятелно приложение.
- CYP2C19 – средно геометричното съотношение на AUC е 1,9 за омепразол (CYP2C19 субстрат), когато се прилага с осилодростат в сравнение със самостоятелно приложение. Наблюдаван е обаче *in vitro* сигнал на инхибиране, зависещо от времето, следователно последствието при многократно приложение не е ясно. Осилодростат трябва да се използва внимателно, когато се прилага едновременно с чувствителни CYP2C19 субстрати с тесен терапевтичен индекс.
- CYP1A2 – средно геометричното съотношение на AUC е 2,5 за кофеин (CYP1A2 субстрат), когато се прилага с осилодростат в сравнение със самостоятелно приложени. Наблюдаван е обаче *in vitro* сигнал за CYP1A2 индукция, следователно последствието при многократно приложение не е ясно. Осилодростат трябва да се използва внимателно, когато се прилага едновременно с чувствителни CYP1A2 субстрати с тесен терапевтичен индекс като теофилин и тизанидин.

В проучване при здрави доброволци (n=24) осилодростат (30 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни преди едновременно прилагане с комбиниран перорален контрацептив, съдържащ 0,03 mg етинил естрадиол и 0,15 mg левоноргестрел, и продължен за още 5 дни) не показва клинично значимо повлияване на AUC и C_{max} на етинил естрадиол (средно геометрично съотношение: съответно 1,03 и 0,88) и AUC на левоноргестрел (средно геометрично съотношение: 1,02). C_{max} на левоноргестрел попада малко извън приемливия диапазон за биоеквивалентност (средно геометрично съотношение: 0,86; 90% доверителен интервал: 0,737-1,00). Ефектите на по-дълъг период на индукция и взаимодействие с други хормонални

контрацептиви не са проучени (вж. също точки 4.4 и 4.6).

Данни in vitro

Данните от *in vitro* проучвания на осилодростат и основния му метаболит М34.5 предполагат потенциал за инхибиране и индукция на СYP1A2, СYP2B6 и СYP3A4/5, потенциал за зависимо от времето инхибиране на СYP2C19 и инхибиторен потенциал спрямо СYP2E1 и UGT1A1. Не може да бъде изключена възможността осилодростат да повлияе на експозицията на чувствителни субстрати на тези ензими.

Данните от *in vitro* проучвания на осилодростат и основния му метаболит М34.5 предполагат инхибиторен потенциал спрямо OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 и MATE1. Не може да бъде изключена възможността осилодростат да повлияе на експозицията на чувствителни субстрати на тези транспортери.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Въз основа на предклинични данни осилодростат може да увреди плода, когато се прилага при бременна жена. При жените с детероден потенциал се препоръчва да се направи тест за бременност преди започване на лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко една седмица след това. Ако се използват хормонални контрацептиви, различни от пероралната комбинация етинилестрадиол и левоноргестрел, се препоръчва допълнителен бариерен метод на контрацепция (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на осилодростат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Isturisa не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно, дали осилодростат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Isturisa и най-малко за една седмица след лечението.

Фертилитет

Няма информация за ефекта на осилодростат върху фертилитета при хора. Проучвания при животни показват ефекти върху естралния цикъл и намален фертилитет при женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Isturisa повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността за замайване и умора (вж. точка 4.8) и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако се появят тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общо 210 пациенти с болест на Cushing са лекувани с осилодростат в основните проучвания фаза III.

Най-честите (честота $\geq 10\%$) нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщени в основните проучвания фаза III (C2301 и C2302) на Isturisa, са надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4 „Предупреждения и предпазни мерки“), умора, оток, повръщане, гадене, понижен апетит, главоболие, замаяност, хипотония, артралгия, миалгия, тахикардия и повишен тестостерон в кръвта.

Профилът на безопасността на Isturisa като цяло си съответства при всички видове синдром на Cushing, проучвани в клинични изпитвания.

Таблично представяне на нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са изброени по системно-органни класове съгласно MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота, като първо са посочени най-честите реакции. Във всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Освен това съответната категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се базира на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Категория по честота	Предпочитан термин*
Нарушения на ендокринната система	Много чести	Надбъбречна недостатъчност
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипокалиемия, понижен апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност, главоболие
	Чести	Синкоп
Сърдечни нарушения	Много чести	Тахикардия
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане, гадене, диария, коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив, хирзуитизъм**, акне**
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия, артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, оток
	Чести	Общо неразположение
Изследвания	Много чести	Повишен тестостерон в кръвта**, повишен кортикотропин в кръвта
	Чести	Удължен QT интервал на електрокардиограма, повишени трансaminaзи
* Някои термини означават групов термин за два или повече предпочитани термина по MedDRA, които се приемат за клинично подобни. Терминът „надбъбречна недостатъчност“ включва термините глюкокортикоиден дефицит, остра адренкортикална недостатъчност, синдром на стероидно отнемане, понижен свободен кортизол в урината, понижен кортизол.		
** Наблюдаван при пациенти жени		

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инхибирането на CYP11B1 от осилодростат се свързва с кумулиране на надбъбречен стероиден прекурсор и повишение на тестостерона. В клинично проучване на осилодростат средните нива на тестостерон при пациентките се увеличават от горна граница на нормата на изходно ниво до

нива над горната граница на нормалния диапазон. Нивата се възстановяват обратно при прекъсване на лечението. Повишението на тестостерона е свързано със случаи на лек до умерен хирзуитизъм или акне в подгрупа от пациенти.

Стойности на АКТХ повече от 10-пъти над горната граница на нормата са наблюдавани при някои пациенти с болестта на Cushing, лекувани в клиничните проучвания с осилодростат (вж. точка 5.1) и могат да бъдат свързани със стойности на кортизол под долната граница на нормата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до тежък хипокортизолизъм. Признаците и симптомите, които предполагат хипокортизолизъм, може да включват гадене, повръщане, умора, ниско кръвно налягане, коремна болка, загуба на апетит, замаяност и синкоп.

В случай на съмнение за предозиране, Isturisa трябва да се прекъсне, да се проверят кортизоловите нива и ако е необходимо, да се започне заместителна терапия с кортикостероиди. Може да се наложи стриктно наблюдение, включително проследяване на QT интервала, кръвното налягане, кръвната захар, водният и електролитен баланс, докато състоянието на пациента се стабилизира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антикортикостероиди, АТС код: N02CA02

Механизъм на действие

Осилодростат е инхибитор на кортизоловия синтез. Той инхибира мощно 11 β -хидроксилазата (CYP11B1), ензим, отговорен за последната стъпка на кортизоловия биосинтез в надбъбречната жлеза.

Инхибирането на CYP11B1 се свързва с кумулиране на прекурсори като 11-дезоксикортизол и ускоряване на надбъбречния биосинтез, включително на андрогените. При болестта на Cushing спадането на концентрацията на плазмения кортизол също стимулира секрецията на АКТХ чрез механизъм на обратна връзка, който ускорява стероидния биосинтез (вж. точка 4.8).

Фармакодинамични ефекти

В обстойно проучване за QT (n=86 здрави доброволци - мъже и жени) с осилодростат, максималните разлики в продължителността на QTcF интервала спрямо плацебо са 1,73 ms (90% CI: 0,15; 3,31) при дозата от 10 mg и 25,38 ms (90% CI: 23,53; 27,22) при супратерапевтична доза от 150 mg. Въз основа на интерполация на тези резултати, средното максимално удължаване при най-високата препоръчителна доза от 30 mg се изчислява на +5,3 ms.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на осилодростат при пациенти с ендегенен синдром на Cushing при възрастни са оценени в две многоцентрови проучвания фаза III (проучване C2301 и C2302).

Проучването C2301 е с рандомизирано оттегляне (РО), а проучване C2302 е двойносляпо, рандомизирано проучване на осилодростат спрямо плацебо.

Проучване C2301

Проучването C2301 се състои от 26-седмичен открит период на лечение с осилодростат в едно рамо, последван от 8-седмичен период на двойносляпо рандомизирано оттегляне, в който пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 или на осилодростат, или на плацебо, и последващ 14-седмичен период на открито лечение с осилодростат.

Пациентите, при които се запазва клиничната полза при прием на осилодростат, могат да продължат в дългосрочното продължение, докато последният пациент достигне седмица 72, за да се съберат допълнителни данни за ефикасност и безопасност.

Включващите критерии са болест на Cushing (с потвърдена хипофизарна свръхпродукция на адренкортикотропен хормон) и средна стойност на свободния кортизол в урината (mean urinary free cortisol, mUFC, получена от три събирания на 24-часова урина) по-голяма от 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН) при скрининга.

Общо са включени 137 пациенти. Средната възраст на пациентите е 41,2 години, като повечето са жени (77%). Седем пациенти са на възраст 65 години или повече. Предишната терапия включва операция на хипофизата при 88% от пациентите и предхождаща лекарствена терапия при 75% от пациентите. Средните нива и медианата на изходно ниво за mUFC са съответно 1 006,0 nmol/24 h (7 x ГГН) и 476,4 nmol/24 h (3 x ГГН), (ГГН: 138 nmol/24 h). Съпътстващите заболявания на изходно ниво включват хипертония (67,9% от пациентите), затлъстяване (29,9%), захарен диабет (21,9%) и остеопороза (27,7%).

Пациентите получават начална доза от 2 mg осилодростат два пъти дневно и има възможност дозата да се титрира възходящо въз основа на индивидуалния отговор и поносимостта през първоначалния 12-седмичен период. Пациентите без по-нататъшни увеличения на дозата през следващите 12 седмици и с mUFC \leq ГГН на 24-та седмица, на 26-та седмица са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или осилодростат, или съответстваща доза плацебо в продължение на 8 седмици (период на двойносляпо рандомизирано оттегляне), след което преминават на открито лечение с осилодростат за остатък от проучването. На 26-та седмица 71 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да продължат да получават осилодростат (n=36) или да преминат на плацебо (n=35). Пациентите, които не са подходящи за рандомизация на 24-та седмица (n=47) продължават на открито лечение с осилодростат. Деветнадесет пациенти прекратяват лечението преди 26-та седмица. 113 пациенти завършват 48-ма седмица и 106 пациенти влизат във фазата на продължение. Още 8 пациенти прекратяват лечението между 48-ма седмица и 72-ра седмица.

Основната цел е да се сравни процентът на пълните респондери на 34-та седмица (края на 8-седмичния период на рандомизирано оттегляне) при пациентите, рандомизирани да продължат на активно лечение и плацебо. За първичната крайна точка пълният отговор е определен като стойност на mUFC \leq ГГН на 34-та седмица. Пациентите, чиито дози са увеличени през периода на рандомизирано оттегляне или които са прекратили рандомизираното лечение, са считани за нереспондери. Ключовата вторична крайна точка е да се оцени честотата на пълен отговор на 24-та седмица. Пациентите с увеличение на дозата между 12-та и 24-та седмици и пациентите без валидна оценка на mUFC на 24-тата седмица са отчетени като нереспондери по отношение на ключовата вторична крайна точка.

Резултати

Проучването C2301 достига своите първични и ключови вторични крайни точки (Таблица 2).

Медианата на нивата на mUFC се понижава до 62,5 nmol/24 h (-84,1% промяна от изходното ниво, n=125) на 12-та седмица, до 75,5 nmol/24 h (-82,3%, n=125) на 24-та седмица, до 63,3 nmol/24 h (-87,9%, n=108) на 48-ма седмица и до 64 nmol/24 h (-86,6%, n=96) на 72-ра седмица.

Медианата на времето до първия mUFC в границите на нормата, с повишаването на дозата, използвано в проучването, е 41 дни.

Таблица 2 Ключови резултати: проучване фаза III при пациенти с болест на Cushing (проучване C2301)

	Осилодростат n=36	Плацебо n=34	
Първична крайна точка: процентът респондери в края на периода на рандомизирано оттегляне (34-та седмица) n (%) (95% CI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Разлика в честотата на отговора (съотношение на шансовете): осилодростат спрямо плацебо	13,7 (3,7; 53,4) 2-странна p стойност <0,001		
Вторични крайни точки			Всички пациенти N=137
Ключова вторична крайна точка: процент пациенти с mUFC ≤ГГН на 24-та седмица и без увеличаване на дозата след 12-та седмица (95% CI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Честота на пълен mUFC отговор (mUFC ≤ГГН) на 48-ма седмица (95% CI)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Честота на пълен mUFC отговор (mUFC ≤ ГГН) на 72-ра седмица. (95% CI)			86 (62,8%) (54,1; 70,9)
mUFC: средна стойност на свободния кортизол в урината; ГГН: горна граница на нормата; CI: доверителен интервал; отговор: mUFC ≤ГГН.			

Наблюдава се подобрение в сърдечносъдовите и метаболитните показатели (Таблица 3), а 85,6% от пациентите с налични оценки показват подобрение най-малко в една физикална характеристика на болестта на Cushing на 48-ма седмица. При по-дългото проследяване подобренията в сърдечносъдовите и метаболитните показатели и физическите характеристики на болестта на Cushing се поддържат.

Таблица 3 Сърдечносъдови и метаболитни показатели

	Изходно ниво	24-та седмица	48-ма седмица
Систолно кръвно налягане (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Диастолно кръвно налягане (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Телесно тегло (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Обиколка на талията (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
НbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Лечението с осилодростат също така води до подобрение в съобщените от пациентите резултати. Подобрения от изходното ниво над определената минимална значима разлика (MID) се наблюдават при Cushing QoL (общ скор, подскала за физични проблеми и подскала за

психосоциални проблеми), EQ-5D индекс на полезност и скоровете по BDI-II (депресия). Средният общ скор по Cushing QoL се подобрява от 42,2 на изходно ниво до 58,3 (+14,1; +52,4% разлика от изходното ниво) на 48-ма седмица. Наблюдаваните по време на основната фаза подобрения се запазват във фазата на продължението.

Проучване C2302

Проучването C2302 е с двойносляп, плацебо-контролиран дизайн, и е проведено при 74 възрастни пациенти (от които 73 са лекувани) с болестта на Cushing (БК). Проучването се състои от основна фаза от 12-седмичен двойносляп, плацебо-контролиран период, последван от 36-седмичен период на открито лечение с осилодростат. Сред критериите за включване са средна стойност на свободния кортизол в урината (mUFC, получена от три 24-часови събирания на урината), по-висока от 1,3 пъти горната граница на нормата (ГГН=138 nmol/24 h) при скрининга и потвърждаване на хипофизния източник на прекомерно количество на адренкортикотропен хормон (АКТХ).

Средната възраст на включените пациенти е 41,2 години и 84% от тях са жени. Като цяло 87,7% са били подложени на хирургична операция преди включване в проучването и 12,3% са получили лъчетерапия преди започване на проучването. Следните значими съпътстващи заболявания са съобщени в анамнезата на включените пациенти: хипертония (61,6%), затлъстяване (13,7%), захарен диабет (11,0%) и остеопороза (26,0%). Медианата и средните изходни нива на mUFC са съответно 340,3 nmol/24 h (2,5 x ГГН) и 431,7 nmol/24 h (3 x ГГН).

На изходното ниво пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават осилодростат 2 mg два пъти дневно или съответстващо плацебо; дозата може да бъде постепенно повишена на 3-седмични интервали до 20 mg два пъти дневно. В края на 12-седмичния двойносляп рандомизиран период всички пациенти са получили открито лечение с осилодростат. Началната доза е 2 mg два пъти дневно. Пациентите, получаващи дневна доза < 2 mg два пъти дневно през 12-седмичната двойносляпа, рандомизирана, плацебо-контролирана фаза, продължават с тяхната последна доза от период 1 независимо от лечението.

Първичната цел на проучването е да се сравни процентът на пълните респондери (mUFC < ГГН) в края на 12-седмичния плацебо-контролиран период между пациентите, рандомизирани да получават осилодростат, и тези да получават плацебо. Пациентите, прекратили рандомизираното лечение или проучването през плацебо-контролирания период, се считат за нереспондери. Основната вторична цел е да се оцени процентът на пълните респондери в двете рамена комбинирано на 36-та седмица (mUFC < ГГН) при пациенти, получаващи осилодростат. Намаления на дозата и временни прекъсвания на приема по причини, свързани с безопасността, не изключва пациентите да бъдат сметени за пълни респондери по отношение на основната вторична крайна точка.

Резултати

В проучване C2302 първичната крайна точка за ефикасност (процента на пълните респондери в края на 12-седмичния плацебо-контролиран период) е постигната.

Таблица 4 Резултати за първичната крайна точка - проучване фаза III (C2302)

	Осилодростат n = 48	Плацебо n = 25	
Първична крайна точка:	37 (77,1)	2 (8,0)	
Процент на пълните респондери в края на 12-седмичния плацебо-контролиран период (95% CI*)	(70,5, 95,3)	(15,1, 47,5)	

Разлика в честотата на отговора (съотношение на шансовете): осилодростат спрямо плацебо	43,4 (7,1; 343,2) 2-странна р-стойност < 0,0001	
Вторични крайни точки		Всички пациенти N=73
Основна вторична крайна точка: процентът на пълните респондери след 36-седмично лечение с осилодростат в двете рамена комбинирано (95% CI)		59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
mUFC: средна стойност на свободния кортизол в урината; ГГН: горна граница на нормата; CI: доверителен интервал; отговор: mUFC ≤ГГН.		

Като цяло mUFC се понижава систематично по време на лечението с осилодростат. Медианата на mUFC се понижава от 342,2 nmol/24 h (2,5 x ГГН) на изходното ниво до 49,2 nmol/24 h (0,4 x ГГН; промяна от изходното ниво -83,6%) на 12-та седмица при пациентите, лекувани с осилодростат, докато при пациентите на плацебо медианата на mUFC се повишава от 297,6 nmol/24 h (2,2 x ГГН) на изходното ниво до 305,5 nmol/24 h (2,2 x ГГН; промяна от изходното ниво +4,5%).

Медианата на времето до първия mUFC в границите на нормата, с повишаването на дозата, използвано в проучването, е 35 дни при пациентите, лекувани с осилодростат.

Лечението с осилодростат показва подобрене на клиничните показатели, свързани със сърдечносъдовата система, и метаболитните показатели (напр. глюкоза на гладно, систолно кръвно налягане (СКН), диастолно кръвно налягане (ДКН), тегло и обиколка на талията), свързани с БК. Подобренето на тези показатели вече е наблюдавано в края на плацебо-контролния период (12-та седмица) и то се поддържа по време на периода на открито лечение (12-та до 48-ма седмица).

По време на плацебо-контролния период се наблюдава тенденция повече пациенти в рамото на осилодростат да получават подобрене на физическите характеристики на БК в сравнение с рамото на плацебо. Изключенията са в домейните зачервяване на лицето, стрии и атрофия на проксималните мускули.

Други причини за синдром на Cushing (СК)

Ефикасността на осилодростат е оценена и при 9 възрастни пациенти японци с други причини на синдрома на Cushing (аденом на надбъбречната жлеза, синдром на ектопичен кортикотропин и зависима от АКТХ макронодуларна надбъбречна хиперплазия; проучване C1201). На 12-та седмица (първичната крайна точка) пълен отговор (mUFC ≤ГГН) е наблюдаван при 6 пациенти (66,7%), а частичен отговор (понижение на mUFC с най-малко 50%) при един допълнителен пациент (11,1%). Медианата на средната доза, използвана в проучването, е 2,6 mg/ден (диапазон 1,3-7,5 mg/ден). Средната продължителност на лечението в проучването е 24 седмици и дългосрочната експозиция е ограничена.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с осилодростат в една или повече подгрупи на педиатричната популация при адренална хиперфункция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Осилодростат е съединение с висока разтворимост и висок пермеабилитет (BCS клас 1). Абсорбира се бързо ($t_{\max} \sim 1$ h.) и пероралната абсорбция при хората се приема за почти пълна. Стационарно състояние се достига на втория ден.

Приемът заедно с храна не се отразява на абсорбцията в клинично значима степен. В проучване при здрави доброволци ($n=20$), приложението на единична доза от 30 mg осилодростат заедно с храна с високо съдържание на мазнини води до слабо понижаване на AUC и C_{\max} съответно с 11% и 21%, а медианата на t_{\max} се забавя от 1 на 2,5 часа.

В клиничните проучвания не се наблюдава клинично значимо кумулиране. За дозовия диапазон от 2 до 30 mg е изчислен коефициент на кумулиране 1,3.

Разпределение

Медианата на привидния обем на разпределение (V_z/F) на осилодростат е приблизително 100 литра. Свързването с протеините на осилодростат и основния му метаболит M34.5, е ниско (под 40%) и независимо от концентрацията. Съотношението кръв/плазма при осилодростат е 0,85.

Осилодростат не е субстрат на OATP1B1 или OATP1B3 транспортерите.

Биотрансформация

Във фармакокинетично проучване на ADME при хора - здрави доброволци, след приложението на единична доза 50 mg [^{14}C] осилодростат се приема, че метаболизмът е най-важния път за очистиране на осилодростат, тъй като $\sim 80\%$ от дозата се екскретира под формата на метаболити. Трите основни метаболита в плазмата (M34.5, M16.5 и M24.9) представляват съответно 51%, 9% и 7% от дозата. M34.5 и M24.9 имат по-дълъг полуживот от осилодростат и се очаква известно кумулиране при прилагане два пъти дневно. Установено е, че намаляването на участието на осилодростат в AUC за радиоактивността във времето след прилагане на дозата съвпада в значителна степен със съответстващо повишаване на участието на M34.5.

Тринадесет метаболита са характеризирани в урината, като трите основни са M16.5, M22 (глюкуронид на M34.5) и M24.9, представляващи съответно 17, 13 и 11% от дозата. Образуването на основния метаболит в урината, M16.5 (директен N-глюкуронид) се катализира от UGT1A4, 2B7 и 2B10. Под 1% от дозата се екскретира под формата на M34.5 (ди-оксидиран осилодростат) в урината, но 13% от дозата са идентифицирани като M22 (M34.5-глюкуронид). Образуването на M34.5 не е медирано от CYP.

Множество CYP изоензими и UDP глюкуронилтрансферази допринасят за метаболизма на осилодростат като нито един ензим самостоятелно не допринася с повече от 25% за общия клирънс. Основните CYP изоензими, участващи в метаболизма на осилодростат, са CYP3A4, 2B6 и 2D6. Общият принос на CYP е 26%, общият принос на UGT е 19%, а немедиран от CYP и UGT метаболизъм допринася за $\sim 50\%$ от общия клирънс. В допълнение осилодростат показва висок присъщ пермеабилитет, ниско ефлуксно съотношение и слабо повлияване на ефлуксното съотношение от инхибитори *in vitro*. Това предполага, че потенциалът за клинични взаимодействия от типа лекарство-лекарство (DDI) с едновременно прилагани лекарствени продукти, които инхибират транспортерите или отделен CYP или UGT ензим, е нисък.

Данните *in vitro* показват, че метаболитите не допринасят за фармакологичния ефект на осилодростат.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на осилодростат е приблизително 4 часа.

Във фармакокинетично проучване на ADME по-голямата част (91%) от радиоактивната доза осилодростат се елиминира с урината, като само малко количество се елиминира с изпражненията (1,6% от дозата). Ниският процент на елиминирана с урината доза, като непроменен осилодростат (5,2%), показва, че при хората метаболизмът е основният път за очистване.

Линейност/нелинейност

Експозицията (AUC_{inf} и C_{max}) се увеличава повече от пропорционално на дозата над границата на терапевтичната доза.

Взаимодействия от типа лекарство-лекарство (вж. също точка 4.5)

In vitro данните показват, че нито осилодростат, нито основният му метаболит М34.5 инхибират следните ензими и транспортери в клинично значими концентрации: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 и MATE2-K. Тъй като експозицията на М34.5 след многократно прилагане все още не е определена, клиничната значимост на *in vitro* резултатите за взаимодействия от типа лекарство-лекарство за М34.5 не е известна.

Специални популации

Чернодробно увреждане

В проучване фаза I при 33 участници с различна степен на чернодробно увреждане при използването на единична доза 30 mg осилодростат, AUC_{inf} е 1,4 и 2,7 пъти по-висока съответно в кохортите с умерена степен (Child-Pugh B) и с тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане. C_{max} е 15 и 20% по-ниска в кохортите с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане. Терминалният полуживот се увеличава до 9,3 часа и 19,5 часа при кохортите с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане. Леката степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A) не повлиява експозицията в значима степен. Скоростта на абсорбцията не се влияе от степента на чернодробното увреждане.

Бъбречно увреждане

В проучване фаза I при 15 участници с различна степен на бъбречно увреждане при прилагане на единична доза 30 mg осилодростат, е наблюдавана сравнима системна експозиция при участниците с тежка степен на бъбречно увреждане, с терминална бъбречна недостатъчност и с нормална бъбречна функция.

Раса/етнос и телесно тегло

Относителната бионаличност е приблизително 20% по-висока при пациенти от азиатски произход в сравнение с други етноси. Не е установено телесното тегло да е основен фактор за тази разлика.

Възраст и пол

Възрастта и полът нямат значимо влияние върху експозицията на осилодростат при възрастни. Броят на пациенти в старческа възраст в клиничните проучвания е ограничен (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

В проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведени при мишки, плъхове и кучета, основните таргетни органи са централната нервна система, черният дроб, женските

репродуктивни органи и надбъбречните жлези. NOAEL за ефекти върху черния дроб, репродуктивните органи и надбъбречните жлези в дългосрочни проучвания (26- и 39-седмични) е най-малко четири пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC. Ефекти върху ЦНС (агресия, свръхчувствителност към допир и повишена или намалена активност) са наблюдавани при плъхове, мишки и кучета. NOAEL за ефекти върху ЦНС е приблизително 2 пъти C_{max} на несвързаното вещество при хора на базата на най-чувствителните видове.

Канцерогенност и мутагенност

Тестове за генотоксичност, проведени *in vitro* в бактериални системи и *in vitro* и *in vivo* в системи на бозайници със и без метаболитно активиране, не показват съответен риск при хората. В проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки се наблюдава повишена честота на хепатоцелуларен аденом/карцином (при по-ниски дози при мъжките, отколкото при женските) и неопластични промени – тироиден фоликуларен аденом/карцином (само при мъжките плъхове). Находките най-вероятно са специфични за гризачите и не се приемат за значими за хората.

Фертилитет и репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при зайци и плъхове показват ембриотоксичност, фетотоксичност (увеличена резорбция и намалена жизненост на плода, намалено тегло на плода, външни малформации и висцерални и скелетни вариации) и тератогенност при токсични за майката дози. NOAEL е 10 пъти експозицията (AUC) при хора в проучване за пре- и постнаталното развитие и 8 до 73 пъти експозицията (AUC) при хора в проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове. NOAEL при майката и плода в проучването за ембриофеталното развитие при зайци е 0,6 пъти експозицията (AUC) при хора.

Ювенилна токсичност

Находките в проучвания за ювенилна токсичност при плъхове съответстват в голяма степен на тези в проучванията при възрастни плъхове. При високи дози се забелязва забавено полово съзряване без ефекти върху общата репродуктивна функция или показателите след 6-седмичен период на възстановяване. Няма ефекти върху растежа на дългите кости или поведенческото представяне.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Манитол
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк

1 mg таблетка

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

5 mg таблетка

Железен оксид, жълт (E172)

10 mg таблетка

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/Al блистер по 10 таблетки.

Опаковки, съдържащи 60 таблетки (6 блистера по 10 таблетки).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Isturisa 1 mg филмирани таблетки

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg филмирани таблетки

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg филмирани таблетки

EU/1/19/1407/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

09 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North
Business Campus, Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60,
Ирландия

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isturisa 1 mg филмирани таблетки
осилодростат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg осилодростат (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1407/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Isturisa 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isturisa 1 mg таблетки
осилодростат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Rare Diseases

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isturisa 5 mg филмирани таблетки
осилодростат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg осилодростат (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1407/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Isturisa 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isturisa 5 mg таблетки
осилодростат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Rare Diseases

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isturisa 10 mg филмирани таблетки
осилодростат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg осилодростат (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1407/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Isturisa 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isturisa 10 mg таблетки
осилодростат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Rare Diseases

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Isturisa 1 mg филмирани таблетки
Isturisa 5 mg филмирани таблетки
Isturisa 10 mg филмирани таблетки
осилодростат (osilodrostat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Isturisa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isturisa
3. Как да приемате Isturisa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Isturisa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Isturisa и за какво се използва

Какво представлява Isturisa

Isturisa е лекарствен продукт, съдържащ активното вещество осилодростат.

За какво се използва Isturisa

Isturisa се използва за лечение на възрастни пациенти с ендегенен синдром на Кушинг, заболяване, при което организъмът произвежда прекалено много хормон, наречен кортизол. Твърде високите нива на кортизол може да доведат до множество симптоми като повишаване на телесното тегло (натрупване на мазнини, особено в талията), лице с формата на луна, лесно посиняване при удар, нередовен цикъл, прекомерно окосмяване на тялото и лицето и обща слабост, умора или дискомфорт.

Как действа Isturisa

Isturisa блокира основния ензим, който произвежда кортизол в надбъбречните жлези. Ефектът от това е намаляване на свръхпроизводство на кортизол и подобряване на симптомите на ендегенния синдром на Кушинг.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Isturisa

Не приемайте Isturisa:

- ако сте алергични към осилодростат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Isturisa.

Ако някое от следните се отнася за Вас, кажете на Вашия лекар, преди да приемете Isturisa:

- ако имате сърдечно нарушение или нарушен сърдечен ритъм като сърцебиене, включително състояние, наречено „синдром на удължен QT интервал“ (удължаване на QT интервала).
- ако имате чернодробно заболяване; може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Isturisa.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако имате два или повече от тези симптоми по време на лечението с Isturisa. Това може да означава, че имате недостатъчност на надбъбречните жлези (ниски нива на кортизол):

- слабост
- световъртеж
- умора
- липса на апетит
- гадене
- повръщане

Изследвания преди и по време на лечението

Лекарят Ви ще изследва Вашата кръв и/или урина преди да започнете лечението и редовно по време на лечението. Това се прави, за да се открият всякакви възможни нарушения в нивата на магнезий, калций и калий, а също и за измерване на нивата на кортизола. В зависимост от резултатите, лекарят Ви може да промени Вашата доза.

Това лекарство може да има нежелан ефект (наречен удължен QT интервал) върху функцията на сърцето. Поради това Вашият лекар ще проверява за този ефект, като Ви прави електрокардиограма (ЕКГ) преди да започнете лечението и по време на лечението.

Ако при Вас синдромът на Кушинг е причинен от доброкачествен тумор (наречен аденом) на хипофизата, Вашият лекар може да обмисли спиране на лечението Ви, ако сканирането на хипофизата покаже, че аденомът се е разпространил в съседни участъци.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години. Това е така, защото липсват данни при такива пациенти.

Други лекарства и Isturisa

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да споменете всяко от следните лекарства:

- лекарства, които може да имат нежелан ефект (наречен удължен QT интервал) върху функцията на сърцето. Те включват лекарства, използвани при нарушен сърдечен ритъм, като хинидин, соталол и амиодарон; лекарства, използвани при алергии (антихистамини); антидепресанти, като амитриптилин, и лекарства използвани при психични разстройства (антипсихотици); антибиотици, включително следните групи: макролиди, флуорохинолони или имидазол; и други лекарства за болестта на Кушинг (пасиреотид, кетоконазол)
- теофилин (използван за лечение на проблеми с дишането) или тизанидин (използван за лечение на мускулна болка и мускулни крампи)

Бременност и кърмене

Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност или кърмене, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал да го направите. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Контрацепция

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и най-малко една седмица след приема на последната доза. Попитайте Вашия лекар за нуждата от контрацепция, преди да започнете да взимате Isturisa.

Шофиране и работа с машини

По време на лечение с Isturisa може да се появят замаяност и умора. Ако получите тези симптоми, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Isturisa

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната начална доза е две таблетки от 1 mg два пъти дневно (през около 12 часа). При пациенти от азиатски произход и пациенти с чернодробно заболяване може да е необходима по-ниска начална доза (една таблетка от 1 mg два пъти дневно).

След като сте започнали лечението, лекарят Ви може да промени Вашата доза. Това ще зависи от Вашия отговор на лечението. Най-високата препоръчителна доза е 30 mg два пъти дневно.

Таблетките Isturisa се приемат през устата и може да се приемат със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Isturisa

Ако сте приели повече от необходимата доза Isturisa и не се чувствате добре (например, ако чувствате слабост, прималяване, умора, гади Ви се или Ви се повръща) или ако някой друг случайно приеме лекарството Ви, незабавно се свържете с лекар или болница за съвет. Може да е необходимо медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Isturisa

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вместо това просто изчакайте да дойде време за следващата Ви доза и я вземете в планираното време.

Ако сте спрели приема на Isturisa

Не спирайте приема на Isturisa, освен ако лекарят Ви не Ви каже. Ако спрете лечението си с Isturisa, симптомите Ви може да се върнат.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни. Моля, обърнете специално внимание на следното:

- Веднага информирайте Вашия лекар, ако имате сърдечно нарушение или нарушение на сърдечния ритъм като бърз и неравномерен сърдечен пулс, дори когато сте в покой, сърцебиене, притъпяване пред очите или припадък (това може да е признак на състояние, наречено удължаване на QT интервала, нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 10 души).
- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате два или повече от тези симптоми: слабост, прималяване, умора, липса на апетит, гадене, повръщане. Това може да означава, че имате недостатъчност на надбъбречните жлези (ниски нива на кортизол), нежелана реакция, която може да засегне повече от 1 на 10 души. Недостатъчност на надбъбречните жлези се появява, когато Isturisa намали твърде много количеството кортизол. Това е по-вероятно да се случи през периоди с повишен стрес. Вашият лекар

ще коригира това, като използва хормонално лекарство или като коригира дозата на Isturisa.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повръщане
- гадене
- диария
- коремна болка
- умора (изтощение)
- натрупване на течност, водещо до подуване (едем), особено на глезените
- отклонения в кръвните изследвания (повишени нива на тестостерон, повишени нива на адренокортикотропен хормон, известен още като АКТХ, ниски нива на калий)
- намален апетит
- замаяност
- ускорено сърцебиене (тахикардия)
- миалгия (мускулна болка)
- артралгия (ставна болка)
- главоболие
- обрив
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- прекомерно окосмяване по лицето или тялото (хирзуитизъм)
- акне

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- общ дискомфорт (отпадналост)
- отклонения в резултатите при чернодробни функционални изследвания
- припадък (синкоп)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Isturisa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Isturisa

- Активното вещество е осилодростат. Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg осилодростат, 5 mg осилодростат или 10 mg осилодростат.

- Другите съставки са:
 - в ядрото на таблетката: микрокристална целулоза, манитол, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид
 - във филмовото покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), железни оксиди (E172, вж. по-долу), макрогол и талк.
 - Isturisa 1 mg филмирани таблетки съдържат жълт железен оксид и червен железен оксид.
 - Isturisa 5 mg филмирани таблетки съдържат жълт железен оксид.
 - Isturisa 10 mg филмирани таблетки съдържат жълт железен оксид, червен железен оксид и черен железен оксид.

Как изглежда Isturisa и какво съдържа опаковката

Isturisa се предлага в опаковки, съдържащи 60 филмирани таблетки.

Таблетките 1 mg са бледожълти, кръгли, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение „1“ от едната страна . Приблизителният им диаметър е 6,1 mm.

Таблетките 5 mg са жълти, кръгли, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна.. Приблизителният им диаметър е 7,1 mm.

Таблетките 10 mg са бледооранжево-кафяви, кръгли, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение „10“ от едната страна . Приблизителният им диаметър е 9,1 mm.

Притежател на разрешението за употреба

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Производител

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North
Business Campus, Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60,
Ирландия

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България
Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Česká republika
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark
Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland
Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti
Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα
Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España
Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France
Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska
Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland
Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland
Recordati AB.
Sími: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Luxembourg/Luxemburg
Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Magyarország
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland
Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge
Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Österreich
Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal
Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>