

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Isturisa 1 mg filmovertukne tabletter
Isturisa 5 mg filmovertukne tabletter
Isturisa 10 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Isturisa 1 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder osilodrostatphosphat svarende til 1 mg osilodrostat.

Isturisa 5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder osilodrostatphosphat svarende til 5 mg osilodrostat.

Isturisa 10 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder osilodrostatphosphat svarende til 10 mg osilodrostat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet (tablet).

Isturisa 1 mg filmovertukne tabletter

Svagt gule, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden rille, præget med "1" på den ene side. Diameter ca. 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmovertukne tabletter

Gule, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden rille, præget med "5" på den ene side. Diameter ca. 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmovertukne tabletter

Svagt orangebrune, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden rille, præget med "10" på den ene side. Diameter ca. 9,1 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Isturisa er indiceret til behandling af endogent Cushings syndrom hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres og overvåges af læger med erfaring i endokrinologi eller intern medicin, og med adgang til de nødvendige faciliteter til monitorering af biokemisk respons, da dosis skal justeres i henhold til patientens terapeutiske behov, baseret på normaliseringen af cortisolniveauer.

Dosering

Den anbefalede startdosis er 2 mg osilodrostat to gange daglig. For patienter af asiatisk herkomst anbefales en reduceret startdosis på 1 mg to gange daglig (se pkt. 5.2).

Dosis kan titreres gradvist (indledningsvis ved at øge dosis med 1 eller 2 mg to gange daglig) på baggrund af den enkelte patients respons og tolerance, med det mål at opnå normale cortisolniveauer. Det anbefales, at cortisolniveauer (fx 24-timers frit cortisol i urin, serum-/plasma-cortisol) monitoreres hver 1. til 2. uger, indtil tilstrækkeligt klinisk respons fastholdes. Hvis klinisk relevant, kan en mindre hyppig monitorering overvejes herefter, medmindre der er andre årsager til yderligere monitorering (se pkt. 4.4 og 4.5). Dosisforøgelse bør ikke forekomme hyppigere med en til to ugers mellemrum og bør styres af resultaterne fra måling af cortisolniveauer og det individuelle kliniske respons.

Dosis af osilodrostat bør sættes ned, eller behandling midlertidigt afbrydes, hvis cortisolniveauer ligger under den nedre normalgrænse, eller hvis der er et hurtigt fald i cortisolniveauer til den nedre del af normalområdet, eller hvis patienten har tegn eller symptomer, der tyder på hypocortisolism (se pkt. 4.4). Når symptomerne er forsvundet kan behandling med Isturisa genoptages ved en lavere dosis, forudsat at cortisolniveauer ligger over den nedre normalgrænse uden glukokortikoidsubstitution. Håndtering af andre formodede bivirkninger, på et hvilket som helst tidspunkt under behandling, kan også kræve en midlertidig dosisreduktion eller midlertidig afbrydelse af behandlingen.

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis i kliniske studier varierede mellem 2 og 7 mg to gange daglig.

Den anbefalede maksimumdosis af Isturisa er 30 mg to gange daglig.

Hvis en dosis glemmes, bør patienten tage den ordinerede dosis på det næste planlagte tidspunkt; den efterfølgende dosis bør ikke fordobles.

Særlige populationer

Ældre

Der er ingen evidens for, at dosisjustering er påkrævet hos patienter, der er 65 år eller derover. Data fra anvendelsen af osilodrostat i denne population er begrænset og Isturisa bør derfor blive anvendt med forsigtighed i denne aldersgruppe.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Niveauet af frit cortisol i urin (UFC) bør tolkes med forsigtighed hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion på grund af reduceret udskillelse af UFC. Der bør overvejes alternative metoder til monitorering af cortisol hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). For patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) er den anbefalede startdosis 1 mg to gange daglig. For patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) er den anbefalede startdosis 1 mg én gang dagligt om aftenen, med en indledende optitrering til 1 mg to gange daglig (se pkt. 5.2).

Der foreligger kun begrænsede data for anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion. Hos patienter med nedsat leverfunktion kan det være nødvendigt med hyppigere monitorering af binyrebarkfunktionen under dosistitrering.

Pædiatrisk population

Isturisa sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Isturisa kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypocortisolisme

Osilodrostats hæmning af cortisolsyntese har ført til hypocortisolisme-relaterede hændelser som cortisol-abstinenssyndrom (symptomatisk fald i cortisolniveauer, men stadig over den nedre normalgrænse) og binyrebarkinsufficiens (cortisolniveauer under normalområdet).

Cortisolniveauer bør monitoreres med regelmæssige mellemrum (se pkt. 4.2), da der på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen og efter seponering af behandlingen kan forekomme hypocortisolisme-relaterede hændelser. Yderligere monitorering anbefales særligt ved tilstande med øget behov for cortisol, fx fysisk eller psykisk belastning, eller ved ændring i samtidig behandling med lægemidler, der kan påvirke eksponeringen af osilodrostat (se pkt. 4.5). Det anbefales at benytte laboratoriemetoder, der ikke udviser signifikant krydsreaktivitet med forstadier til cortisol, fx 11-deoxycortisol, som kan øges under behandling med osilodrostat.

Patienterne skal gøres opmærksom på de tegn og symptomer, der er forbundet med hypocortisolisme (fx kvalme, opkastning, træthed, abdominalsmerter, appetitløshed og svimmelhed).

Symptomatiske patienter bør monitoreres for hypotension, hyponatriæmi, hyperkaliæmi og/eller hypoglykæmi. Hvis der er formodning om hypocortisolisme, bør cortisolniveauer måles, og midlertidig dosisreduktion eller afbrydelse af osilodrostat bør overvejes. Efter seponering af osilodrostat kan cortisolsuppression vedvare i flere måneder uanset den administrerede dosis og kan kræve yderligere monitorering. Hvis det er nødvendigt, bør substitution af kortikosteroid initieres. Når symptomerne er forsvundet, kan behandling med Isturisa genoptages ved en lavere dosis, forudsat at cortisolniveauer ligger over den nedre normalgrænse i fraværet af glukokortikoids substitution.

QTc-forlængelse

I et QT-studie var osilodrostat forbundet med en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet (gennemsnitlig estimeret maksimal QTcF-øgning på +5,3 ms ved den højeste anbefalede dosis på 30 mg), hvilket kan forårsage hjertearytmier (se pkt. 5.1). Bivirkninger ved QT-forlængelse og klinisk relevante EKG-fund er rapporteret i kliniske studier.

Der bør foretages et elektrokardiogram (EKG) før behandling med Isturisa, inden for én uge efter behandlingsstart og ved klinisk behov herefter. Hvis QTc-intervallet overstiger 480 ms før eller under behandling, anbefales det at konsultere en kardiolog. Midlertidig dosisreduktion eller afbrydelse kan være nødvendig.

Enhver hypokaliæmi, hypocalcæmi eller hypomagnesiæmi bør korrigeres før administration af Isturisa, og elektrolytniveauer bør monitoreres periodisk under behandling.

Isturisa bør anvendes med forsigtighed og fordele og risiko afvejes hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse, så som:

- medfødt langt QT-syndrom
- signifikant kardiovaskulær sygdom (inklusive kongestiv hjerterinsufficiens, nyligt myokardienfarkt, ustabil angina, vedvarende ventrikulær takykardi, udtalt hjerteblok og klinisk

- signifikant bradyarytmier), og
- samtidig behandling med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5).
- Hvis Isturisa anvendes til patienter med disse risikofaktorer anbefales hyppigere EKG-monitorering.

Kortikotrof tumor vækst

Seponering af behandling med osilodrostat bør overvejes hos patienter, der under behandling udvikler MR-verificeret invasiv kortikotrof tumor.

Samtidig anvendelse af kraftige enzymhæmmere og -induktorer

Der tilrådes at udvise forsigtighed og nøje monitorering ved initiering eller seponering af samtidig administration af lægemidler under behandling med osilodrostat (se pkt. 4.5), som kraftigt hæmmer eller fremmer flere enzymer, da de kan påvirke eksponeringen af osilodrostat og kan forårsage bivirkninger (på grund af potentielt øget eksponering) eller nedsat virkning (på grund af potentielt fald i eksponering).

Kvinder i den fertile alder

Isturisa kan forårsage fosterskade. Graviditetsstatus bør verificeres hos kvinder i den fertile alder, før der indledes behandling med Isturisa, og disse patienter bør informeres om en potentiel risiko for fosteret og om nødvendigheden af at anvende et sikkert kontraceptionsmiddel under behandling og i mindst én uge efter endt behandling (se pkt. 4.6).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle farmakodynamiske interaktioner

Administration af osilodrostat samtidigt med andre behandlinger, der kan påvirke QT-intervallet, kan føre til QT-forlængelse hos patienter med kendte hjerterytmeforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 5.1). Når der skiftes fra produkter, der er kendt for at påvirke QT-intervallet, fx pasireotid eller ketoconazol, bør en udvaskningsperiode overvejes.

Andre lægemidlers indvirkning på farmakokinetikken af osilodrostat

Risikoen for kliniske lægemiddelinteraktioner (DDI) ved samtidig administration af lægemidler, der hæmmer transportører eller et enkelt CYP- eller UGT-enzym er lille (se pkt. 5.2)

Potente enzyminhibitorer

Under behandling med osilodrostat tilrådes det at udvise forsigtighed ved initiering eller seponering af samtidigt administrerede lægemidler, som kraftigt hæmmer mange enzymer (se pkt. 4.4).

Potente enzyminduktorer

Under behandling med osilodrostat tilrådes det at udvise forsigtighed ved initiering eller seponering af samtidigt administrerede lægemidler, som kraftigt fremmer mange enzymer (fx rifampin) (se pkt. 4.4)

Osilodrostats indvirkning på farmakokinetikken af andre lægemidler

Da osilodrostat, og dets vigtigste metabolit M34.5, kan hæmme og/eller fremme mange enzymer og transportører, anbefales generel forsigtighed, når osilodrostat administreres sammen med et følsomt enzym eller transportørsubstrater med snævert terapeutisk indeks. Tilgængelige interaktionsdata er beskrevet nedenfor (se også pkt. 5.2).

Kliniske studier

I et studie med raske frivillige (n=20), hvor der blev anvendt en enkelt dosis på 50 mg osilodrostat og en række forskellige testlægemidler, viste osilodrostat sig at være en mild CYP2D6- og CYP3A4/5-hæmmer, en mild til moderat CYP2C19-hæmmer og en moderat CYP1A2-hæmmer.

- CYP2D6 – areal under kurven (AUC) geometrisk middel ratio på 1,5 for dextromethorpan (CYP2D6 substrat) når det doseres med osilodrostat, sammenlignet med når det doseres alene.
- CYP3A4 – AUC geometrisk middel ratio på 1,5 for midazolam (CYP3A4 substrat) når det doseres med osilodrostat, sammenlignet med når det doseres alene.
- CYP2C19 – AUC geometrisk middel ratio på 1,9 for omeprazol (CYP2C19 substrat) når det doseres med osilodrostat, sammenlignet med når det doseres alene. Imidlertid er der observeret et *in vitro* signal for tidsafhængig hæmning, hvorfor konsekvensen efter gentagen dosering uklar. Osilodrostat bør anvendes med forsigtighed, når det administreres samtidigt med følsomme CYP2C19 substrater med et snævert terapeutisk indeks.
- CYP1A2 – AUC geometrisk middel ratio på 2,5 for koffein (CYP1A2 substrat) når det doseres med osilodrostat, sammenlignet med når det doseres alene. Imidlertid er der observeret et *in vitro* signal for tidsafhængig hæmning af CYP1A2, hvorfor konsekvensen efter gentagen dosering er uklar. Osilodrostat bør anvendes med forsigtighed, når det administreres samtidigt med følsomme CYP1A2 substrater med et snævert terapeutisk indeks såsom teofyllin og tizanidin.

I et studie med raske frivillige (n=24) havde osilodrostat (30 mg to gange daglig i 7 dage før samtidig administration med et kombineret oralt kontraceptionsmiddel indeholdende 0,03 mg ethinyl oestradiol og 0,15 mg levonorgestrel og fortsat i yderligere 5 dage) ingen klinisk relevant indvirkning på AUC og maksimal serumkoncentration (C_{max}) for ethinylestradiol (geometrisk middel-ratio: henholdsvis 1,03 og 0,88) og AUC for levonorgestrel (geometrisk middelværdi: 1,02). C_{max} for levonorgestrel faldt lidt uden for det tilladte bioækvivalensområde (geometrisk middelværdi: 0,86; 90% konfidensinterval: 0,737-1,00). Dog er effekterne af en længere induktionsperiode og en interaktion med andre hormonale kontraceptionsmidler ikke blevet undersøgt (se også pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

In vitro data

In vitro data for osilodrostat og dets hovedmetabolit M34,5 tyder på et potentiale for både hæmning og induktion for CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5, et potentiale for tidsafhængig hæmning af CYP2C19, og et hæmmende potentiale for CYP2E1 og UGT1A1. Det kan ikke udelukkes, at osilodrostat kan påvirke eksponeringen af følsomme substrater for disse enzymer.

In vitro data for osilodrostat og dets vigtigste metabolit M34,5 tyder på et hæmmende potentiale for OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 og MATE1. Det kan ikke udelukkes, at osilodrostat kan påvirke eksponeringen af følsomme substrater for disse transportører.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Baseret på prækliniske data kan osilodrostat forårsage fosterskade ved administration til en gravid kvinde. Det anbefales at graviditetsteste kvinder i den fertile alder, før behandling indledes. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst én uge efter behandlingen. Hvis der anvendes andre hormonale kontraceptionsmidler end den orale kombination af ethinylestradiol og levonorgestrel anbefales en yderligere kontraceptiv barrieremetode (se pkt. 4.5). Isturisa bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af osilodrostat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Isturisa bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om osilodrostat/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan

ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Isturisa og i mindst én uge efter behandlingen.

Fertilitet

Der findes ingen information om indvirkningen af osilodrostat på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier er der set indvirkning på menstruationscyklus og nedsat fertilitet hos hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Isturisa påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal gøres opmærksom på mulighed for svimmelhed og træthed (se pkt. 4.8) og skal informeres om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer forekommer.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I alt 210 patienter med Cushings syndrom er blevet behandlet med osilodrostat i de pivotale fase III-studier.

De hyppigste (forekomst $\geq 10\%$) bivirkninger, der blev rapporteret i de pivotale fase III-studier (C2301 og C2302) med Isturisa, var binyrebarkinsufficiens (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen), træthed, ødem, opkastning, kvalme, nedsat appetit, hovedpine, svimmelhed, hypotension, artralgi, myalgi, takykardi og forhøjet testosteron i blodet.

Isturisas sikkerhedsprofil var generelt overensstemmende på tværs af alle typer Cushings syndrom undersøgt i kliniske forsøg.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne (tabel 1) er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter, hvor alvorlige de er, med den alvorligste bivirkning anført først. Derudover er den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighedskategori	Foretrukken term*
Det endokrine system	Meget almindelig	Binyrebarkinsufficiens
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hypokaliæmi, nedsat appetit
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed, hovedpine
	Almindelig	Synkope
Hjerte	Meget almindelig	Takykardi
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Opkastning, kvalme, diarré, abdominalsmerter
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt, hirsutisme**, akne**
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi, artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed, ødem
	Almindelig	Utilpashed

Systemorganklasse	Hyppighedskategori	Foretrukken term*
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet testosteron i blodet**, forhøjet corticotropin i blodet
	Almindelig	Forlænget QT-interval på elektrokardiogram, forhøjet transaminaser
* Nogle termer betegner en grupperet term på to eller flere foretrukne MedDRA-termer, der blev anset for at være klinisk sammenlignelige. Termen "binyrebarkinsufficiens" omfatter termene "glukokortikoidmangel", "akut adrenokortikal insufficiens", "steroidabstinenssyndrom", "nedsat frit cortisol i urin", "nedsat cortisolniveau".		
** Observeret hos kvindelige patienter.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Osilodrostats hæmning af CYP11B1 er forbundet med akkumulering af forstadier til adrenale steroider og testosteron øgning. I et klinisk studie med osilodrostat steg de gennemsnitlige testosteronniveauer hos kvindelige patienter fra at ligge højt i normalområdet ved *baseline* til at ligge over den øvre normalgrænse. Stigningen forsvandt ved afbrydelse af behandlingen. Stigningen i testosteronniveauet var forbundet med milde til moderate tilfælde af hirsutisme eller akne hos en undergruppe af patienter.

Adrenokortikotrop hormon (ACTH)-værdier 10-gange over den øvre normalgrænse blev observeret hos nogle patienter med Cushings sygdom behandlet med osilodrostat i de kliniske studier (se pkt. 5.1) og kan være associeret med cortisolværdier under den nedre normalgrænse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan resultere i svær hypocortisolism. Tegn og symptomer, der tyder på hypocortisolism, kan omfatte kvalme, opkastning, træthed, lavt blodtryk, abdominalsmerter, appetitløshed, svimmelhed og synkope.

Ved formodet overdosering bør behandling med Isturisa afbrydes, cortisolniveauer kontrolleres, og om nødvendigt kortikosteroid-tilskud initieres. Tæt overvågning kan være nødvendig, herunder monitorering af QT-interval, blodtryk, glucoseniveau samt væske- og elektrolytbalance, indtil patientens tilstand er stabil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-kortikosteroider, ATC-kode: H02CA02.

Virkningsmekanisme

Osilodrostat er en cortisolsyntesehæmmer. Det er en potent hæmmer af 11 β -hydroxylase (CYP11B1), som er det enzym, der er ansvarlig for det sidste trin i biosyntesen af cortisol i binyren.

CYP11B1-hæmning er forbundet med akkumuleringen af forstadier som 11-deoxycortisol og acceleration af adrenal biosyntese, herunder androgener. Ved Cushings sygdom stimulerer et fald i cortisol plasmakoncentrationen også udskillelse af ACTH via en feedback-mekanisme, der accelererer biosyntese af steroider (se pkt. 4.8).

Farmakodynamisk virkning

I et grundigt QT-studie (n=86 mandlige og kvindelige raske frivillige forsøgspersoner) med osilodrostat var de maksimale forskelle i varigheden af QTcF-intervaller i forhold til placebo 1,73 ms (90% CI: 0,15, 3,31) ved 10 mg dosen og 25,38 ms (90% CI: 23,53, 27,22) ved en supratherapeutisk dosis på 150 mg. Baseret på en interpolation af disse resultater estimeres den maksimale gennemsnitlige forlængelse, ved den højeste anbefalede dosis på 30 mg, at være +5,3 ms.

Klinisk virkning og sikkerhed

Osilodrostats virkning og sikkerhed hos voksne patienter med endogen Cushings syndrom blev evalueret i to fase III-multicenterstudier (studie C2301 og C2302).

Studie C2301 er et randomiseret seponeringsstudie, og studie C2302 er et dobbeltblindet, randomiseret studie af osilodrostat vs. placebo,

Studie C2301

Studie C2301 omfattede en 26 ugers ublindt en-armet osilodrostat behandlingsperiode, som blev efterfulgt af en 8-ugers dobbeltblindet, randomiseret seponeringsperiode, hvor patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten osilodrostat eller placebo, og herefter en 14-ugers ublindt periode med osilodrostat.

Patienter, der havde en klinisk fordel med osilodrostat, kunne fortsætte i en længerevarende forlængelsesperiode, indtil den sidste patient nåede uge 72, for at indsamle yderligere data om sikkerhed og virkning.

Egnethedskriterierne omfattede Cushings sygdom (med bekræftelse af at forhøjet adrenokortikotrop hormon stammede fra hypofysen) og en gennemsnitlig værdi af frit cortisol i urinen (mUFC, udledt fra tre 24 timers-indsamlinger af urin) større end 1,5 gange den øvre normalgrænse (ULN) ved screening.

Der var i alt 137 voksne patienter inkluderet. Patienternes gennemsnitlige alder var 41,2 år, og størstedelen var kvinder (77%). Syv patienter var 65 år eller derover. Tidligere behandling omfattede hypofyseoperation hos 88% af patienterne og tidligere medicinsk behandling hos 75% af patienterne. Gennemsnitlig- og medianniveau af mUFC ved *baseline* var henholdsvis 1.006,0 nmol/24 t (7 x ULN) og 476,4 nmol/24 t (3 x ULN) (ULN: 138 nmol/24 t). Komorbiditeter ved *baseline* omfattede hypertension (67,9% af patienterne), adipositas (29,9%), diabetes mellitus (21,9%) og osteoporose (27,7%).

Patienterne fik en startdosis på 2 mg osilodrostat to gange daglig, og dosis kunne optitreres på baggrund af den enkelte patients respons og tolerance i en indledende 12-ugersperiode. Patienter uden yderligere dosisøgninger i de efterfølgende 12 uger og med en mUFC-værdi $\leq$ ULN ved uge 24 blev ved uge 26 randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten osilodrostat eller tilsvarende placebo i 8 uger (dobbeltblindet randomiseret seponeringsperiode), efterfulgt af ublindt osilodrostat i resten af studiet. Ved uge 26 blev 71 patienter randomiseret i forholdet 1:1 til at fortsætte med at få osilodrostat (n=36) eller til at skifte til placebo (n=35). Patienter, der ved uge 24 ikke var egnede til randomisering (n=47), fortsatte med ublindt osilodrostatbehandling. Nitten patienter udtrådte inden uge 26. 113 patienter gennemførte uge 48, og 106 patienter deltog i forlængelsesfasen. Yderligere 8 patienter udtrådte mellem uge 48 og 72.

Det primære formål var at sammenligne andelen af patienter med komplet respons ved uge 34 (ved afslutningen af den 8-ugers randomiserede seponeringsperiode) mellem patienter randomiseret til fortsat aktiv behandling og placebo. For det primære endepunkt var et komplet respons defineret som en mUFC-værdi $\leq$ ULN ved uge 34. Patienter, hvis dosis blev øget under den randomiserede seponeringsperiode, eller som ophørte med randomiseret behandling, blev anset for at være ikke-responderende. Det vigtigste sekundære endepunkt var at vurdere den komplette responsrate ved uge 24. Patienter med dosisøgninger mellem uge 12 og 24 og patienter uden valid mUFC-vurdering ved uge 24 blev talt med som ikke-responderende for det vigtigste sekundære endepunkt.

Resultater

Studie C2301 opfyldte det primære endepunkt og de vigtigste sekundære endepunkter (tabel 2).

Median niveau af mUFC faldt til 62,5 nmol/24 t (ændring på -84,1% fra *baseline*, n=125) ved uge 12, til 75,5 nmol/24 t (-82,3%, n=125) ved uge 24 og til 63,3 nmol/24 t (-87,9%, n=108) ved uge 48 og til 64 nmol/24 t (-86,6%, n=96) ved uge 72.

Mediantiden til første normale mUFC med den anvendte dosisoptrapning i studiet var 41 dage.

Tabel 2 De vigtigste resultater: Fase III-studie hos patienter med Cushings sygdom (studie C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Primært endepunkt: Andel responderende patienter ved afslutning af randomiseret seponeringsperiode (uge 34) n (%) (95% CI)	31 (86,1) (70,5, 95,3)	10 (29,4) (15,1, 47,5)	
Forskel i responsrate (odds ratio): osilodrostat <i>versus</i> placebo	13,7 (3,7, 53,4) 2-sidet p-værdi < 0,001		
Sekundære endepunkter			Alle patienter N=137
Vigtigste sekundære endepunkt: Patientandel med mUFC ≤ ULN ved uge 24 og ingen dosisøgning efter uge 12 (95% CI)			72 (52,6%) (43,9, 61,1)
Komplet mUFC-respons-rate (mUFC ≤ ULN) ved uge 48 (95% CI)			91 (66,4%) (57,9, 74,3)
Komplet mUFC-respons-rate (mUFC ≤ ULN) ved uge 72 (95% CI)			86 (62,8%) (54,1; 70,9)
mUFC: gennemsnitlig værdi af frit cortisol i urin, ULN: øvre normalgrænse, CI: konfidensinterval, respons: mUFC ≤ ULN.			

Der blev observeret forbedringer i kardiovaskulære og metaboliske parametre (tabel 3), og 85,6% af patienterne, med tilgængelige vurderinger, viste en forbedring ved mindst én fysisk parameter for Cushings sygdom ved uge 48. Med længere opfølgning blev forbedringer i kardiovaskulære og metaboliske parametre og fysiske parametre ved Cushings sygdom opretholdt.

Tabel 3 Kardiovaskulære og metaboliske parametre

	Baseline	Uge 24	Uge 48
Systolisk blodtryk (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Diastolisk blodtryk (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Legemsvægt (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Taljemål (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Behandling med osilodrostat resulterede også i en forbedring i patientrapporterede resultater. Der blev observeret forbedringer i forhold til *baseline* større end den etablerede mindst vigtige forskel (MID) for scorerne for Cushings-QoL (samlet score, score på *Physical Problems*-underskala og *Psychosocial Issues*-underskala), EQ-5D *Utility*-indeks og BDI-II (depression). Den samlede middel-Cushings-QoL-score blev forbedret fra 42,2 ved *baseline* til 58,2 (+14,0; +52,3% ændring fra *baseline*) ved uge 48. De observerede forbedringer under hovedfasen blev opretholdt under forlængelsesfasen.

Studie C2302

Studie C2302 anvendte et dobbeltblindet, placebokontrolleret design hos 74 voksne patienter (hvoraf 73 blev behandlet) med Cushings sygdom. Studiet omfattede en hovedfase med en 12-ugers

blindetdobbeltblindet, placebokontrolleret periode, efterfulgt af en 36-ugers ikkeblindet behandlingsperiode med osilodrostat. Egnedetskriterierne omfattede en gennemsnitlig værdi af frit cortisol i urinen ((mUFC), udledt fra tre 24-timers indsamlinger af urin) større end 1,3 gange den øvre normalgrænse (ULN=138 nmol/24 t) ved screening og en bekræftelse af, at hypofysen var kilden til forhøjet ACTH.

Den gennemsnitlige alder på de deltagende patienter var 41,2 år, og 84% af dem var kvinder. 87,7% havde fået en operation inden deltagelse i studiet og 12,3% af patienterne havde fået strålebehandling inden studiets start. Følgende relevante komorbiditeter blev rapporteret i de deltagende patienters anamnese: hypertension (61,6%), overvægt (13,7%), diabetes mellitus (16,4%) og osteoporose (26,0%). Gennemsnitlig- og medianniveau af mUFC ved *baseline* var henholdsvis 340,3 nmol/24t (2,5 x ULN) og 431,7 nmol/24 t (3 x ULN).

Ved baseline blev patienterne vilkårligt tildelt at få enten osilodrostat 2 mg dagligt eller tilsvarende placebo i forholdet 2:1. Dosis kunne gradvist optrappes med 3-ugers intervaller til 20 mg dagligt. Ved slutningen af den 12-ugers dobbeltblindede, randomiserede periode blev alle patienterne behandlet med ikkeblindet osilodrostat. Startdosis var 2 mg dagligt. Patienter, der fik en daglig dosis <2 mg i den 12-ugers dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede fase, fortsatte med deres sidste dosis fra periode 1 uanset behandlingen.

Studiets primære mål var at sammenligne andelen af komplet responderende ($mUFC \leq ULN$) ved slutningen af den 12-ugers, placebokontrollerede periode mellem patienter randomiseret til osilodrostat og dem randomiseret til placebo. Patienter, der stoppede den randomiserede behandling eller udtrådte af studiet under den placebokontrollerede periode, blev anset som ikke-responderende. Det vigtige sekundære mål var at vurdere andelen af komplet responderende i begge arme ved uge 36 ($mUFC \leq ULN$) hos patienter, der fik osilodrostat. Dosisnedtrapning og midlertidige dosisafbrydelser af sikkerhedsårsager udelukkede ikke patienter fra at blive talt som en komplet responderende for de vigtige sekundære endepunkter.

Resultater

I studie C2302 blev det primære effektendepunkt (andel af komplet responderende ved slutningen af den 12-ugers placebokontrollerede periode) opfyldt.

Tabel 4 Resultater for det primære endepunkt - Fase III-studie (C2302)

	Osilodrostat n=48	Placebo n=25	
Primært endepunkt: Komplet responsrate ved afslutning af den 12- ugers placebokontrollerede periode (95% CI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Forskel i responsrate (odds ratio): osilodrostat <i>versus</i> placebo	43,4 (7,1; 343,2) 2-sidet p-værdi < 0,0001		
Sekundære endepunkter			Alle patienter N=73
Vigtigt sekundært endepunkt: Andel af komplet responderende patienter efter 36-ugers behandling med osilodrostat i begge arme (95% CI)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
mUFC: gennemsnitlig værdi af frit cortisol i urin, ULN: øvre normalgrænse, CI: konfidensinterval, respons: mUFC < ULN.			

mUFC faldt generelt under behandlingen med osilodrostat. Median mUFC blev reduceret fra 342,2 nmol/24 t (2,5 x UNL) ved baseline til 49,2 nmol/24 t (0,4 x ULN, ændring fra baseline -83,6%) ved uge 12 hos patienter behandlet med osilodrostat, mens placebo-patienternes mediane mUFC gik fra 297,6 nmol/24 t (2,2 x ULN) ved baseline til 305,5 nmol/24 t (2,2 x ULN, ændring fra baseline +4,5%).

Mediantiden til første normale mUFC med den anvendte dosisoptrapning i studiet var 35 dage hos patienter behandlet med osilodrostat.

Osilodrostat-behandling viste en forbedring i kardiovaskulær-relaterede kliniske og metaboliske parametre (f.eks. fasteglucose, systolisk blodtryk, diastolisk blodtryk, vægt og livvidde) forbundet med Cushings sygdom. Forbedringen i disse parametre var allerede observeret i slutningen af den placebokontrollerede periode (uge 12) og vedligeholdt under den ikkeblindede behandlingsperiode (uge 12 til 48).

I den placebokontrollerede periode var der tendens til, at flere patienter i osilodrostat-armen oplevede forbedring i deres fysiske parametre ved Cushings sygdom i forhold til placeboarmen. Undtagelserne var i domænerne ansigtsrødmen, striae og proksimal muskelatrofi.

Andre årsager til Cushings syndrom

Virningen af osilodrostat blev også vurderet hos 9 voksne japanske patienter med andre årsager til Cushings syndrom (binyreadenom, ektopisk corticotropin syndrom og ACTH-uafhængig mikronodulær binyrehyperplasi, studie C1201). Ved uge 12 (primært endepunkt) blev der observeret et komplet respons ($mUFC \leq ULN$) hos 6 patienter (66,7%) og et partielt respons (fald i $mUFC$ på mindst 50%) hos yderligere én patient (11,1%). Den mediane gennemsnitlige dosis, der blev anvendt i studiet, var 2,6 mg/dag (interval 1,3-7,5 mg/dag). Den gennemsnitlige varighed af behandlingen i dette studie var 24 uger og langtidseksponering var begrænset.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med osilodrostat i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved adrenokortikal hyperfunktion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Osilodrostat er et højopløseligt, højpermeabelt stof (BCS-klasse 1). Det absorberes hurtigt ($t_{max} \sim 1$ t), og oral absorption hos mennesker antages at være næsten fuldstændig. *Steady state* nås på dag 2.

Samtidig administration med mad påvirkede ikke absorption i klinisk signifikant grad. I et studie med raske frivillige (n=20) resulterede administration af en enkelt dosis på 30 mg osilodrostat med et fedtholdigt måltid i en beskedent reduktion af AUC og C_{max} på henholdsvis 11% og 21%, og median- t_{max} forlænget fra 1 til 2,5 timer.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant akkumulation i kliniske studier. En akkumuleringsratio på 1,3 blev estimeret i dosisintervallet fra 2 til 30 mg.

Fordeling

Medianen af osilodrostats tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z/F) er ca. 100 liter. Proteinbindingen af osilodrostat og dets hovedmetabolit M34,5 er lav (mindre end 40 %) og uafhængig af koncentration. Osilodrostat blod/plasma koncentrationsforholdet er 0,85.

Osilodrostat er ikke et substrat for OATP1B1- eller OATP1B3-transportører.

Biotransformation

I et humant ADME-studie med raske forsøgspersoner, som fik en enkelt dosis på 50 mg [^{14}C]-osilodrostat, blev biotransformationen anset for at være den vigtigste udskillelsesvej for osilodrostat, da ~80% af dosis blev udskilt som metabolitter. De tre hovedmetabolitter i plasma (M34,5, M16,5 og M24,9) repræsenteret i henholdsvis 51 %, 9 % og 7 % af dosis. Både M34,5 og M24,9 har længere halveringstider end osilodrostat og der forventes noget akkumulation med dosering to gange

dagligt. Reduktionen i osilodrostats bidrag til radioaktivitet AUC med tid efter dosering blev fundet at være nøje sammenfaldende med en tilsvarende bidragsforøgelse fra M34,5.

Tretten metabolitter blev undersøgt i urinen, hvoraf de tre hovedmetabolitter er M16,5, M22 (en M34,5 glucuronid) og M24,9 med henholdsvis 17, 13 og 11 % af dosis. Dannelsen af hoved-urinmetabolitten M16,5 (direkte N-glucuronid) blev katalyseret af UGT1A4, 2B7 og 2B10. Mindre end 1 % af dosis blev udskilt som M34,5 (di-oxygeniseret osilodrostat) i urinen, men 13 % af dosis blev identificeret som M22 (M34,5-glucuronid). Dannelsen af M34,5 var *non*-CYP-medieret.

Flere CYP-enzymers og UDP-glucuronosyltransferaser bidrager til biotransformationen af osilodrostat, og ingen enzymer bidrager enkeltvis med mere end 25% til den totale *clearance*. De vigtigste CYP-enzymers involveret i osilodrostats metabolisme er CYP3A4, 2B6 og 2D6. Total CYP-bidrag er 26 %, total UGT-bidrag er 19 % og *non*-CYP *non*-UGT-medieret biotransformation blev fundet til at bidrage med ~50 % af den totale *clearance*. Desuden viste osilodrostat en høj *intrinsic* permeabilitet, lav effluksratio og let påvirkning på hæmmerne af effluks-ratioen *in vitro*. Dette tyder på et lille potentiale for kliniske lægemiddelinteraktioner (DDI) ved samtidig administration af lægemidler, der hæmmer transportører eller et enkelt CYP- eller UGT-enzym.

In vitro data indikerer, at metabolitterne ikke bidrager til osilodrostats farmakologiske virkning.

Elimination

Halveringstiden af osilodrostat er ca. 4 timer.

I et ADME-studie blev størstedelen (91 %) af den radioaktive dosis af osilodrostat elimineret via urinen, med kun en mindre mængde elimineret via fæces (1,6 % af dosis). Den lille procentdel af dosis, der blev elimineret via urinen som uomdannet osilodrostat (5,2%), indikerer, at biotransformationen er den primære udskillelsesvej hos mennesker.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen (AUC_{inf} og C_{max}) steg mere end dosisproportionalt over det terapeutiske dosisinterval.

Lægemiddelinteraktioner (se også pkt. 4.5)

In vitro data tyder på, at hverken osilodrostat eller dets vigtigste metabolit M34,5 hæmmer følgende enzymer og transportører i klinisk relevante koncentrationer: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 og MATE2-K. Eftersom eksposering af M34,5 endnu ikke er bestemt efter gentagen dosering, er den kliniske relevans af resultaterne for M34,5 fra *in vitro* lægemiddelinteraktioner ukendt.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

I et fase I-studie hvor 33 forsøgspersoner, med varierende grader af leverfunktion, fik en enkelt dosis på 30 mg osilodrostat, var AUC_{inf} 1,4 og 2,7 gange højere i kohorten med henholdsvis moderat nedsat (Child-Pugh B) og svært nedsat (Child-Pugh C) leverfunktion. C_{max} var henholdsvis 15 og 20% lavere i den moderate og svært nedsatte kohorte. Den terminale halveringstid steg til henholdsvis 9,3 timer og 19,5 timer i den moderate og svært nedsatte kohorte. Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) påvirkede ikke i signifikant grad eksposeringen. Absorptionshastigheden blev ikke påvirket af graden af leverinsufficiens.

Nedsat nyrefunktion

I et fase I-studie hvor 15 forsøgspersoner med varierende grader af nyrefunktion fik en enkelt dosis på 30 mg osilodrostat, blev der observeret sammenlignelig systemisk eksposering hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion, terminal nyresygdom og normal nyrefunktion.

Race/etnicitet og kropsvægt

Det relative biotilgængelighed var ca. 20 % højere hos asiatiske patienter sammenlignet med andre etniciteter. Legemsvægt var ikke afgørende faktor for denne forskel.

Alder og køn

Alder og køn havde ingen signifikant indvirkning på eksponeringen for osilodrostat hos voksne. Antallet af ældre patienter i kliniske studier var begrænsede (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos mus, rotter og hunde var centralnervesystemet, leveren, reproduktionsorganerne hos hunner og binyrerne de primære målorganer. I længerevarende (26 og 39 uger) studier var NOAEL-værdien af lever, reproduktionsorganer og binyrer mindst 4 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC. CNS-fund (aggression, hypersensitivitet over for berøring og øget eller nedsat aktivitet) blev observeret hos rotter, mus og hunde. NOAEL-værdien for indvirkninger på CNS var ca. 2-gange frit human $C_{\max}$ baseret på de mest følsomme arter.

Karcinogent potentiale og mutagenicitet

Genotoksicitetsbestemmelser udført *in vitro* i bakteriesystemer og *in vitro* og *in vivo* i pattedyrssystemer med og uden metabolisk aktivering indikerer ikke en relevant risiko hos mennesker. I karcinogenicitetsstudier med rotter og mus blev der observeret en øget incidens af hepatocellulært adenom/karcinom (ved lavere doser hos hanner end hos hunner) og neoplastiske forandringer i thyroidea follikulært adenom/karcinom (kun hos hanrotter). Fundene er sandsynligvis gnaverspecifikke og betragtes ikke som relevante for mennesker.

Fertilitet og reproduktionstoksicitet

Reproduktionsstudier med kaniner og rotter viste embryotoksicitet, føtotoksicitet (øget forekomst af resorptioner og nedsat føtal levedygtighed, reduceret fostervægt, ydre misdannelser og viscerale og skeletale forandringer) og teratogenicitet ved maternelt toksiske doser. NOAEL var 10 gange eksponeringen hos mennesker (AUC) i et præ- og postnatal udviklingsstudie og 8- til 73 gange eksponeringen hos mennesker (AUC) i et fertilitets- og tidlig fosterudviklingsstudie hos rotter. I studiet af den embryoføtale udvikling hos kaniner var den maternelle og føtale NOAEL-værdi 0,6-gange human eksponering (AUC).

Toksicitet hos ungdyr

Fundene i toksicitetsstudier hos unge rotter var i stor udstrækning i overensstemmelse med dem, der blev observeret i studier hos voksne rotter. Ved høje doser blev der bemærket forsinket kønsmodning uden indvirkning på den generelle reproduktionsevne eller -parametre efter en restitutionsperiode på 6 uger. Der var ingen påvirkning på vækst af lange knogler eller adfærdsmæssig optræden.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Mannitol
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum

1 mg tablet

Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

5 mg tablet

Gul jernoxid (E172)

10 mg tablet

Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/alu-bliester med 10 tabletter.
Pakninger indeholdende 60 tabletter (6 blisterkort med 10 tabletter).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Isturisa 1 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1407/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. januar 2020

Dato for seneste fornyelse: 07 oktober 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isturisa 1 mg filmovertukne tabletter
osilodrostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 1 mg osilodrostat (som phosphat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukket tablet

60 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1407/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Isturisa 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isturisa 1 mg tabletter
osilodrostat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isturisa 5 mg filmovertukne tabletter
osilodrostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 5 mg osilodrostat (som phosphat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukket tablet

60 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1407/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Isturisa 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isturisa 5 mg tabletter
osilodrostat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isturisa 10 mg filmoovertrukne tabletter
osilodrostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 10 mg osilodrostat (som phosphat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoovertrukket tablet

60 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1407/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Isturisa 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Isturisa 10 mg tabletter
osilodrostat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Isturisa 1 mg filmoovertrukne tabletter
Isturisa 5 mg filmoovertrukne tabletter
Isturisa 10 mg filmoovertrukne tabletter
osilodrostat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isturisa
3. Sådan skal du tage Isturisa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Isturisa er

Isturisa er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof osilodrostat.

Hvad Isturisa anvendes til

Isturisa anvendes til behandling af voksne med endogent Cushings syndrom, som er en tilstand, hvor kroppen danner for meget af et hormon, der kaldes kortisol. For meget kortisol kan give forskellige symptomer, som fx vægtstigning (især omkring taljen), et måneformet ansigt, lettere ved at få blå mærker, uregelmæssig menstruation, øget hårvækst på kroppen og i ansigtet og almen svaghed, træthed eller utilpashed.

Hvordan Isturisa virker

Isturisa blokerer det enzym, der hovedsagelig laver kortisol i binyrerne. Dette gør, at overproduktionen af kortisol bremses, og at symptomerne på endogent Cushings syndrom bliver mindre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isturisa

Tag ikke Isturisa

- hvis du er allergisk over for osilodrostat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Isturisa (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Isturisa.

Hvis noget af det følgende gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du begynder at tage Isturisa:

- hvis du har et hjerteproblem eller en hjerterytmeforstyrrelse, fx uregelmæssige hjerteslag, herunder en tilstand, der kaldes langt QT-syndrom (forlænget QT-interval).
- hvis du har en leversygdom; det kan være, at lægen bliver nødt til at ændre din dosis af Isturisa.

Kontakt omgående din læge, hvis du får to eller flere af disse symptomer under din behandling med Isturisa. Dette kan være tegn på, at du har binyrebarkinsufficiens (lavt kortisolniveau):

- svaghed
- svimmelhed
- træthed
- manglende appetit
- kvalme
- opkastning

Efter afbrydelse af Isturisa kan disse symptomer fortsætte i flere måneder. Du bør kontakte din læge, da du kan have behov for yderligere monitorering og/eller behandling.

Undersøgelser før og under behandlingen

Lægen vil undersøge dit blod og/eller din urin, før du starter på behandling og regelmæssigt under behandlingen. Dette gøres for at holde øje med mulige afvigelser i dine niveauer af magnesium, calcium og kalium og også for at måle niveauet af kortisol. Lægen kan ændre din dosis alt efter resultaterne.

Dette lægemiddel kan have en uønsket virkning (kaldet QT-forlængelse) på hjertets funktion. Din læge vil derfor også tjekke dig for dette ved at lave et elektrokardiogram (EKG), før du starter på behandling og under behandlingen.

Hvis dit Cushings syndrom er forårsaget af en godartet tumor (kaldet adenom) i hypofysen, kan din læge overveje at stoppe din behandling, hvis en scanning af hypofysen viser, at adenomet har spredt sig til de omkringliggende områder.

Børn og unge

Dette lægemiddel anbefales ikke til patienter under 18 år. Grunden er, at der mangler data om disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med Isturisa

Fortæl lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er især vigtigt, at du nævner følgende lægemidler:

- lægemidler, der kan have en uønsket virkning (kaldet QT-forlængelse) på hjertets funktion. Dette omfatter lægemidler, som anvendes til behandling af unormal hjerterytme, som fx kinidin, sotalol og amiodaron; lægemidler, der anvendes til behandling af allergi (antihistaminer); antidepressiva, som fx amitriptylin og lægemidler til behandling af psykiske lidelser (antipsykotika); antibiotika, herunder følgende typer: makrolider, fluorquinoloner eller imidazol, og andre lægemidler til behandling af Cushings sygdom (pasireotid, ketoconazol)
- theophyllin (anvendes til behandling af vejrtrækningsproblemer) eller tizanidin (anvendes til behandling af muskelsmerter og muskelkramper)

Graviditet og amning

Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet eller amning, medmindre din læge har anbefalet dig at gøre det. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Prævention

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende en sikker præventionsmetode under behandlingen og i mindst én uge efter den sidste dosis. Spørg din læge om behovet for prævention, før du starter med at tage Isturisa.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed og træthed kan forekomme under behandlingen med Isturisa. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du får disse symptomer.

Isturisa indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Isturisa

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den sædvanlige startdosis er to 1 mg tabletter to gange dagligt (ca. hver 12. time). Patienter af asiatisk oprindelse og patienter med leversygdom kan have behov for en lavere startdosis (en 1 mg tablet to gange dagligt).

Lægen kan ændre din dosis, efter at du er startet på behandlingen. Dette vil afhænge af, hvordan du reagerer på behandlingen. Den højeste anbefalede dosis er 30 mg to gange dagligt.

Isturisa tabletter tages gennem munden og kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Isturisa

Hvis du har taget for meget Isturisa og du føler dig utilpas (fx hvis du føler dig svag, svimmel, træt, har kvalme eller skal kaste op), eller hvis en anden ved et uheld tager dit lægemiddel, skal du omgående kontakte en læge eller et hospital for at blive rådgivet. Lægebehandling kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage Isturisa

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Vent i stedet, til det er tid til din næste dosis, og tag så den dosis på det planlagte tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Isturisa

Stop ikke med at tage Isturisa, medmindre din læge har bedt dig om det. Hvis du stopper din behandling med Isturisa, kan dine symptomer komme igen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Vær særligt opmærksom på følgende:

- Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever et hjerteproblem eller en hjerterytmeforstyrrelse, som fx hurtig og uregelmæssige hjerteslag selv når du er i ro, hjertebanken, bevidsthedstab eller besvimelse (det kan være tegn på en tilstand, der kaldes QT-forlængelse, en bivirkning der kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- Fortæl det straks til din læge, hvis du får to eller flere af disse symptomer: svaghed, svimmelhed, træthed, manglende appetit, kvalme, opkastning. Det kan være tegn på, at du har binyrebarkinsufficiens (lavt kortisolniveau), en bivirkning der kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer. Binyrebarkinsufficiens forekommer, når mængden af kortisol nedsættes for meget af Isturisa. Det vil mest sandsynligt, at det opstår under perioder med øget stres. Din læge vil rette op på dette ved at anvende et hormonelt lægemiddel eller ved at justere dosis af Isturisa.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- lave kortisolniveauer (binyreinsufficiens)
- opkastning
- kvalme
- diarré
- mavesmerter
- træthed
- væskeophobning, hvilket giver hævelse (ødem), særligt omkring anklerne

- unormale blodtal (øget niveau af testosteron, øget niveau af adrenokortikotropt hormon, også kaldet ACTH, lavt niveau af kalium)
- nedsat appetit
- svimmelhed
- hurtig puls (takykardi)
- myalgi (muskelsmerte)
- artralgi (ledsmerte)
- hovedpine
- udslæt
- lavt blodtryk (hypotension)
- øget hårvækst i ansigt eller på krop (hirsutisme)
- akne

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- generel følelse af utilpashed
- unormale levertal
- besvimelse (synkope)
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der påvirker dets rytme

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Isturisa indeholder:

- Aktivt stof: osilodrostat. Hver fillovertrukket tablet indeholder 1 mg osilodrostat, 5 mg osilodrostat eller 10 mg osilodrostat.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, croscarmellosenatrium (se punkt 2 "Isturisa indeholder natrium"), magnesiumstearat, kolloid vandfri silica.
 - Fillovertræk: hypromellose, titandioxid (E171), jernoxider (E172, se nedenfor), macrogol og talcum.
 - Isturisa 1 mg fillovertrukne tabletter indeholder gul jernoxid og rød jernoxid.
 - Isturisa 5 mg fillovertrukne tabletter indeholder gul jernoxid.
 - Isturisa 10 mg fillovertrukne tabletter indeholder gul jernoxid, rød jernoxid og sort jernoxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Isturisa fås i pakninger, der indeholder 60 filmovertrukne tabletter.

1 mg-tabletterne er lysegule, runde, uden riller og præget med "1" på den ene side. Diameteren er ca. 6,1 mm.

5 mg-tabletterne er gule, runde, uden riller og præget med "5" på den ene side. Diameteren er ca. 7,1 mm.

10 mg-tabletterne er lyse orangebrune, runde, uden riller og præget med "10" på den ene side. Diameteren er ca. 9,1 mm.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Fremstiller

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

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

Recordati Rare Diseases SARL
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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.