

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Isturisa 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Isturisa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Isturisa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Isturisa 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab osilodrostaatfosfaati koguses, mis vastab 1 mg osilodrostaadile (*osilodrostatum*).

Isturisa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab osilodrostaatfosfaati koguses, mis vastab 5 mg osilodrostaadile (*osilodrostatum*).

Isturisa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab osilodrostaatfosfaati koguses, mis vastab 10 mg osilodrostaadile (*osilodrostatum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Isturisa 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollased ümmargused kaksikkumerad kaldservaga tabletid, mille ühel küljel on märgistus „Y1“ ja teisel „NVR“, ning mille ligikaudne läbimõõt on 6,1 mm.

Isturisa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ümmargused kaksikkumerad kaldservaga tabletid, mille ühel küljel on märgistus „Y2“ ja teisel „NVR“, ning mille ligikaudne läbimõõt on 7,1 mm.

Isturisa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu-oranžikaspruunid ümmargused kaksikkumerad kaldservaga tabletid, mille ühel küljel on märgistus „Y3“ ja teisel „NVR“, ning mille ligikaudne läbimõõt on 9,1 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Isturisa on näidustatud endogeense Cushingi sündroomi raviks täiskasvanutel.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima endokrinoloog või sisearst, kellel on biokeemilise ravivastuse jälgimise võimalus, sest annust tuleb kohandada vastavalt patsiendi ravivajadusele kortisoolisisalduse normaliseerumise alusel.

### Annustamine

Osilodrostaadi soovitatav algannus on 2 mg kaks korda ööpäevas. Aasia päritolu patsientidel on soovitatav kasutada väiksemat algannust 1 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).

Annust tuleb tiitrida astmeliselt (alguses 1 või 2 mg kaupa) vastavalt individuaalsele ravivastusele ja taluvusele eesmärgiga saavutada normaalne kortisoolisisaldus. Kortisoolisisaldust (nt vaba kortisooli sisaldus ööpäevases uriinis, seerumi/plasma kortisoolisisaldus) on soovitatav mõõta iga 1...2 nädala järel kuni piisava kliinilise ravivastuse püsijäämiseni. Pärast seda võib vastavalt kliinilisele näidustusele kaaluda harvemat jälgimist, välja arvatud kui esineb põhjus täiendavaks monitooringuks (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Annust ei tohi suurendada sagedamini kui kord iga 1...2 nädala järel ja lähtuda tuleb kortisoolisisalduse määramise tulemustest ja individuaalsest kliinilisest ravivastusest.

Osilodrostaadi annust tuleb vähendada või ravi ajutiselt katkestada juhul, kui kortisoolisisaldus on madalam normivahemiku alampiirist või tekib kortisoolisisalduse kiire vähenemine normivahemiku alumiste väärtusteni või patsiendil esinevad hüpokortisolismile viitavad tunnused või sümptomid (vt lõik 4.4). Pärast sümptomite taandumist võib uuesti alustada Isturisa manustamist väiksemas annuses, eeldusel et kortisoolisisaldus on kõrgem normivahemiku alampiirist glükokortikoid-asendusravi puudumisel. Kui ükskõik millisel ajal ravi jooksul tekib muude kõrvaltoimete kahtlus, võib samuti olla vajalik ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine.

Kliinilistes uuringutes jäi tavaline säilitusannus vahemikku 2...7 mg kaks korda ööpäevas.

Isturisa maksimaalne soovitatav annus on 30 mg kaks korda ööpäevas.

Kui annus jääb vahele, peab patsient võtma järgmise annuse ettenähtud ajal ja ei tohi seda kahekordistada.

### Eakad (65-aastased või vanemad)

Puuduvad tõendid annuse kohandamise vajaduse kohta üle 65-aastastel patsientidel. Siiski on andmeid osilodrostaadi kasutamise kohta selles patsiendirühmas piiratud hulgal ja Isturisa tuleb seetõttu selles vanuserühmas kasutada ettevaatlikult.

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel tuleb vaba kortisooli taset uriinis (*urinary free cortisol*, UFC) tõlgendada ettevaatusega UFC vähenenud eritumise tõttu. Nende patsientide puhul tuleb kaaluda muude meetodite kasutamist kortisoolisisalduse jälgimiseks.

### Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsientidel on soovitatav algannus 1 mg kaks korda ööpäevas. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel on soovitatav algannus 1 mg üks kord ööpäevas õhtul, mida esialgu suurendatakse 1 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).

Andmeid kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on piiratud hulgal. Annuse suurendamise ajal võivad maksakahjustusega patsiendid vajada neerupeatiste funktsiooni sagedasemat jälgimist.

### Lapsed

Isturisa ohutus ja efektiivsus patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed

puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Isturisat võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Hüpokortisolism

Kortisooli sünteesi inhibeerimine osilodrostaadi poolt on viinud hüpokortisolismiga seotud ilmingute, näiteks kortisooli ärajäämasündroomi (kortisoolisisalduse sümptomaatiline vähenemine, mis on siiski kõrgem normivahemiku alampiirist) ja neerupealiste puudulikkuse (normivahemikust madalam kortisoolisisaldus) tekkeni.

Kortisoolisisaldust tuleb mõõta regulaarsete intervallide järel (vt lõik 4.2), sest hüpokortisolismiga seotud ilmingud võivad tekkida ravi jooksul igal ajal. Täiendav jälgimine on eriti soovitatav suurenenud kortisoolivajaduse tingimustes, nagu füüsilise või psühholoogilise stressi korral või osilodrostaadi ekspositsiooni mõjutava samaaegse ravi muutumise korral (vt lõik 4.5). Soovitatav on kasutada laboratoorseid meetodeid, millel ei ole olulist ristreaktiivsust kortisooli prekursoritega (nagu 11-deoksükortisool), mille tase võib osilodrostaadiga ravi ajal tõusta.

Patsiente tuleb teavitada hüpokortisolismiga seotud nähtudest ja sümptomitest (nt iiveldus, oksendamine, väsimus, kõhuvalu, isutus ja pearinglus).

Sümptomaatilisi patsiente tuleb jälgida hüpotensiooni, hüponatreemia, hüperkaleemia ja/või hüpopglükeemia suhtes. Hüpokortisolismi kahtluse korral tuleb mõõta kortisoolisisaldust ning kaaluda osilodrostaadi annuse ajutist vähendamist või ravi katkestamist. Vajadusel tuleb alustada asendusravi kortikosteroidiga. Pärast sümptomite taandumist võib uuesti alustada Isturisa manustamist väiksemas annuses, eeldades et kortisoolisisaldus on kõrgem normivahemiku alampiirist glükokortikoid-asendusravi puudumisel.

#### QTc pikenedamine

Põhjalikus QT uuringus seostati osilodrostaadi kasutamist annusest sõltuva QT-intervalli pikenedamisega (keskmine maksimaalne hinnanguline QTcF pikenedamine +5,3 ms suurima soovitatud annuse 30 mg kasutamisel), mis võib põhjustada südame rütmihäireid (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes teatati QT pikenedamisest ja kliiniliselt olulistest EKG leidudest.

EKG tuleb teha enne ravi alustamist Isturisaga, ühe nädala jooksul pärast ravi alustamist ja seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele. Kui QTc-intervall enne ravi või ravi ajal ületab 480 ms, on soovitatav kardioloogi konsultatsioon. Vajalik võib olla ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine.

Mistahes hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia tuleb enne Isturisa manustamist korrigeerida ning elektrolüütide tasemeid tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida.

Isturisat tuleb kasutada ettevaatlikult ja kasu-riski suhet hoolikalt kaaluda patsientide puhul, kellel esinevad QT pikenedamise riskitegurid nagu näiteks:

- kaasasündinud pika QT sündroom,
- oluline kardiovaskulaarne haigus (sealhulgas südame paispuudulikkus, hiljutine müokardiinfarkt, stenokardia, stabiilne ventrikulaarne tahhükardia, kõrgema astme

atrioventrikulaarne blokaad ja kliiniliselt olulised bradüarütmid) ja  
- teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).  
Kui Isturisat kasutatakse nende riskifaktoritega patsientidel, on soovitatav sagedasem EKG  
monitooring.

#### Kortikotroopse kasvaja levik

Ravi katkestamist osilodrostaadiga tuleb kaaluda patsientidel, kellel ravi ajal tekkis  
magnetresonantstomograafiaga kinnitatud kortikotroopne kasvaja.

#### Samaaegne kasutamine tugevate ensüümi inhibiitorite ja indutseerijatega

Ettevaatus ja hoolikam jälgimine on soovitatav, kui ravi ajal osilodrostaadiga alustatakse või  
lõpetatakse ravimite võtmist, mis inhibeerivad või indutseerivad tugevalt mitmeid ensüüme  
(vt lõik 4.5), kuna need võivad mõjutada osilodrostaadi ekspositsiooni ja põhjustada kõrvalnähte  
(ekspositsiooni võimaliku tõusu tõttu) või efektiivsuse langust (ekspositsiooni võimaliku languse  
tõttu).

#### Rasestumisvõimelised naised

Isturisa võib põhjustada lootekahjustust. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb enne Isturisaga ravi  
alustamist välistada raseduse võimalus ja neid patsiente tuleb teavitada võimalikust ohust lootele ning  
vajadusest kasutada efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist  
(vt lõik 4.6).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Võimalikud farmakodünaamilised koostoimed

Osilodrostaadi manustamine koos teiste teadaolevalt QT-intervalli mõjutavate ravimitega võib viia QT  
pikenemiseni patsientidel, kellel on teadaolevad südame rütmihäired (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Kaaluda  
tuleb väljauhteperioodi kasutamist, kui tulla üle teistelt ravimitelt, millel on teadaolevalt mõju  
QT-intervallile, nagu pasireotiid või ketokonasool.

#### Teiste ravimite toime osilodrostaadi farmakokineetikale

Kliiniliste koostoimete tekkevõimalus samaaegselt manustatavate ravimitega, mis inhibeerivad  
transportervalke või üksikut CYP või UGT ensüümi, on madal (vt lõik 5.2).

#### Tugevad ensüümi inhibiitorid

Ettevaatlik peab olema juhul, kui osilodrostaadiga ravi ajal alustatakse või lõpetatakse mitme ensüüme  
tugevalt inhibeeriva ravimi kasutamine (vt lõik 4.4).

#### Tugevad ensüümi indutseerijad

Ettevaatlik peab olema juhul, kui osilodrostaadiga ravi ajal alustatakse või lõpetatakse mitme ensüüme  
tugevalt indutseeriva ravimi (nt rifampiin) kasutamine (vt lõik 4.4).

#### Osilodrostaadi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Kuna osilodrostaad ja selle peamine metaboliit M34.5 võivad pärssida ja/või indutseerida mitmeid  
ensüüme ja transportvalke, on soovitatav olla ettevaatlik osilodrostaadi koosmanustamisel kitsa  
terapeutilise annusevahemikuga ensüümi või transportvalgu tundlike substraatidega. Allpool on  
toodud olemasolevad andmed koostoimete kohta (vt ka lõik 5.2).

#### Kliinilised uuringud

Tervete vabatahtlike uuringus (n=20), kus kasutati osilodrostaadi 50 mg üksikannust ja mitme ravimi  
segu, leiti, et osilodrostaad on nõrk CYP2D6 ja CYP3A4/5 inhibiitor, nõrk kuni mõõdukas CYP2C19

inhibiitor ning mõõdukas CYP1A2 inhibiitor.

- CYP2D6 – AUC geomeetiline keskmine suhe oli 1,5 dekstrometorfaani puhul (CYP2D6 substraat) annustamisel koos osilodrostaadiga, võrreldes eraldi manustamisega.
- CYP3A4 – AUC geomeetiline keskmine suhe oli 1,5 midasolaami puhul (CYP3A4 substraat) annustamisel koos osilodrostaadiga, võrreldes eraldi manustamisega.
- CYP2C19 – AUC geomeetiline keskmine suhe oli 1,9 omeprasooli puhul (CYP2C19 substraat) annustamisel koos osilodrostaadiga, võrreldes eraldi manustamisega. Siiski, *in vitro* täheldati ajast-sõltuva inhibitsiooni signaali, mistõttu korduvannustamisele järgnev tagajärg on ebaselge. Osilodrostaati tuleb kasutada ettevaatlikult juhul, kui samaaegselt manustatakse kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C19 suhtes tundlikke substraate.
- CYP1A2 – AUC geomeetiline keskmine suhe oli 2,5 kofeiini puhul (CYP1A2 substraat) annustamisel koos osilodrostaadiga, võrreldes eraldi manustamisega. Siiski, *in vitro* täheldati CYP1A2 induktsiooni signaali, mistõttu korduvannustamise tulemus on ebaselge. Osilodrostaati tuleb kasutada ettevaatlikult juhul, kui samaaegselt manustatakse kitsa terapeutilise indeksiga CYP1A2 suhtes tundlikke substraate, nagu teofülliin ja tisanidiin.

Tervete vabatahtlike uuringus (n=24) ei olnud osilodrostaadil (30 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul enne 0,03 mg etüüülöstradioli ja 0,15 mg levonorgestreeli sisaldava kombineeritud suukaudse kontratseptiivi manustamist ja seejärel 5 päeva jooksul) kliiniliselt olulist toimet etüüülöstradioli AUC-le ja  $C_{max}$ -le (geomeetrilise keskmise suhe: vastavalt 1,03 ja 0,88) ja levonorgestreeli AUC-le (geomeetrilise keskmise suhe: 1,02). Levonorgestreeli  $C_{max}$  jäi napilt välja bioekvivalentsuse aktsepteeritavat vahemikku (geomeetrilise keskmise suhe: 0,86; 90% usaldusvahemik; 0,737...1,00). Pikema induktsiooniperioodi toimeid ja koosmõju teiste hormonaalsete kontratseptiividega ei ole veel uuritud (vt ka lõigud 4.4 ja 4.6).

#### In vitro andmed

Osilodrostaadi ja selle peamise metaboliidi M34.5 *in vitro* andmed viitavad nii võimalikule CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4/5 inhibitsioonile kui induktsioonile, võimalikule ajast sõltuvale CYP2C19 inhibiitori inhibitsioonile, ja võimalikule CYP2E1 ja UGT1A1 inhibitsioonile. Ei saa välistada, et osilodrostaat võib mõjutada nende ensüümide ja transportervalkude suhtes tundlike substraatide ekspositsiooni.

Osilodrostaadi ja selle peamise metaboliidi M34.5 *in vitro* andmed viitavad võimalikule OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ja MATE1 inhibitsioonile. Ei saa välistada, et osilodrostaat võib mõjutada nende transporterite suhtes tundlike substraatide ekspositsiooni.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised

Prekliiniliste andmete põhjal võib rasedale manustatud osilodrostaat põhjustada lootekahjustust. Rasestumisvõimelistele naistele on soovitatav teha enne ravi alustamist rasedustest. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Muude hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kui etüüülöstradioli ja levonorgestreeli suukaudse kombinatsiooni kasutamise korral on soovitatav kasutada täiendava barjäärina lisaks teist rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.5).

### Rasedus

Osilodrostaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Isturisat ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas osilodrostaat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajal Isturisaga ja

vähemalt üks nädal pärast ravi.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed osilodrostaadi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsed on näidanud toimet menstruaaltsüklile ja emasloomade fertiilsuse vähenemist rottidel (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Isturisa võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et tekkida võib pearinglus ja väsimus (vt lõik 4.8), ning soovitada nende sümptomite tekkimisel mitte juhtida autot ega töötada masinatega.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed osilodrostaadi põhilises III faasi uuringus olid neerupealiste puudulikkus (51%), väsimus (44%), tursed (21%), oksendamine (22%), iiveldus (42%) ja peavalu (34%).

Osilodrostaadi kasutamisega seotud kõige tõsisem kõrvaltoime on neerupealiste puudulikkus (vt ka lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed liigitatud esinemissageduse järgi, kus kõige sagedasemad kõrvaltoimed on loetletud esimesena. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil (CIOMS III): väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 1 Kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Eelistatud termin*
Endokriinsüsteemi häired	Väga sage	Neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüpokaleemia, söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus, peavalu
	Sage	Minestus
Südame häired	Sage	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
	Sage	Hirsutism**, akne**
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, tursed
	Sage	Üldine halb enesetunne
Uuringud	Väga sage	Vere testosteroonisisalduse suurenemine**, kortikotropiini sisalduse suurenemine veres
	Sage	QT-intervalli pikenedamine elektrokardiogrammil, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine
* Mõned terminid tähistavad terminite gruppi, kuhu kuuluvad kaks või enam MedDRA eelistatud terminid, mis loetakse kliiniliselt sarnasteks. Termin „neerupealiste puudulikkus“ hõlmab järgmisi termineid: glükokortikoidi puudulikkus, äge adrenokortikaalne puudulikkus, steroidi ärajäämasündroom, vaba kortisooli sisalduse vähenemine uriinis, kortisoolisisalduse vähenemine.		
** Esinemissagedus „väga sage“ naispatsientidel.		

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

CYP11B1 inhibeerimine osilodrostaadi poolt on seotud neerupealiste steroidhormoonide prekursorite kuhjumise ja testosteroonisisalduse suurenemisega. Osilodrostaadi kliinilises uuringus suurenes naispatsientidel keskmine testosteroonitase uuringueelsetelt kõrgetelt normiväärtustelt üle normivahemiku ülempiiri. Ravi katkestamise järgselt oli tõus pöörduv. Testosteroonitaseme tõus oli seotud kergete kuni mõõdukate hirsutismi või akne juhtudega patsientide alarühmas.

Kliinilistes uuringutes osilodrostaadiga ravitud mõnel Cushingi tõve patsiendil täheldati normivahemiku ülempiirist ligikaudu 10 korda kõrgemaid adrenokortikotroopse hormooni väärtuseid (vt lõik 5.1) ja seda võib seostada kortisooli normivahemiku alampiirist madalamate väärtustega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise tagajärjel võib tekkida raske hüpokortisolism. Hüpokortisolismile viitavad nähud ja sümptomid võivad olla iiveldus, oksendamine, väsimus, madal vererõhk, kõhuvalu, isutus, pearinglus ja minestus.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb ravi Isturisaga katkestada, kontrollida kortisoolisisaldust ning vajadusel alustada kortikosteroidi manustamist. Vajalik võib olla hoolikas jälgimine, sealhulgas



QT-intervalli, vererõhu, vere glükoosisalduse ning vee ja elektrolüütide tasakaalu monitooring kuni patsiendi seisundi stabiliseerumiseni.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antikortikosteroidid, ATC-kood: H02CA02

#### Toimemehhanism

Osilodrostaat on kortisooli sünteesi inhibiitor, mis inhibeerib tõhusalt 11 $\beta$ -hüdroksülaasi (CYP11B1). See on ensüüm, mis on vastutav kortisooli biosünteesi viimase etapi eest neerupealises.

CYP11B1 inhibeerimine on seotud prekursorite (näiteks 11-deoksükortisooli) kuhjumise ja neerupealiste hormoonide, sh androgeenide biosünteesi kiirenemisega. Cushingi tõve korral stimuleerib plasma kortisoolisisalduse langus ka AKTH sekretsiooni tagasisidemehhanismi kaudu, mis kiirendab steroidide biosünteesi (vt lõik 4.8).

#### Farmakodünaamilised toimed

Osilodrostaadi põhjalikus QT uuringus (n=86 mees- ja naissoost tervet vabatahtlikku) olid maksimaalse QTcF-intervalli kestuse erinevused võrreldes platseeboga 1,73 ms (90% CI: 0,15; 3,31) 10 mg annuse ja 25,38 ms (90% CI: 23,53; 27,22) supraterapeutilise annuse 150 mg puhul. Nende tulemuste ülekandmisel on keskmine maksimaalne pikenedamine suurima soovitatava annuse 30 mg puhul hinnanguliselt +5,3 ms.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Osilodrostaadi efektiivsust ja ohutust Cushingi tõvega patsientidel hinnati III faasi prospektiivses uuringus (uuring C2301), mis sisaldas randomiseeritud patsientide jaoks ravikatkestuse ja uuesti alustamise perioodi. Uuringus oli 26-nädalane avatud periood ühe osilodrostaati saava rühmaga, millele järgnes 8-nädalane randomiseeritud ravikatkestuse ja uuesti alustamise periood, kus patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas osilodrostaati või platseebot, ning sellele järgnev avatud osilodrostaadiga ravi periood.

Uuringus osalemiseks pidi patsiendil olema Cushingi tõve diagnoos (kinnitatud adrenokortikotroopse hormooni ülemäärane süntees hüpofüüsis) ja keskmine vaba kortisooli tase uriinis (*mean urinary free cortisol*, mUFC, kolme ööpäevase uriini kogumise põhjal) üle 1,5 korra kõrgem normivahemiku ülempiirist (*upper limit of normal*, ULN) skriiningul.

Uuringusse kaasati kokku 137 täiskasvanud patsienti. Keskmine vanus oli 41,2 aastat ja enamik patsiente olid naised (77%). Seitse patsienti olid 65-aastased või vanemad. Eelnev ravi hõlmas hüpofüüsi operatsiooni 88%-l patsientidest ja eelnevat medikamentooset ravi 75%-l patsientidest. Uuringueelne mUFC keskmine ja mediaanväärtus oli vastavalt 1006,0 nmol/24 h ja 476,4 nmol/24 h (ULN: 138 nmol/24 h). Uuringueelsed kaasuvad haigused olid hüpertensioon (67,9%-l patsientidest), ülekaalulisus (29,9%), melliitdiabeet (21,9%) ja osteoporoos (27,7%).

Patsiendid said algannusena 2 mg osilodrostaati kaks korda ööpäevas ning esialgse 12-nädalase perioodi jooksul võis individuaalsest ravivastusest ja taluvusest lähtuvalt annust astmeliselt suurendada. Patsiendid, kellel järgneva 12 nädala jooksul annust ei suurendatud ja kellel oli 24. nädalal mUFC  $\leq$  ULN, randomiseeriti 26. nädalal vahekorras 1:1 saama kas osilodrostaati või vastavat platseebot 8 nädala jooksul (topeltpime randomiseeritud ravikatkestuse ja uuesti alustamise periood), millele järgnes avatud ravi osilodrostaadiga ülejäänud uuringu jooksul. 26. nädalal randomiseeriti 71 patsienti vahekorras 1:1 jätkama ravi osilodrostaadiga (n=36) või üle minema platseebote (n=35). Patsiendid, kes ei olnud 24. nädalal randomiseerimiseks sobilikud (n=47), jätkasid

avatud ravi osilodrostaadiga.

Esmane eesmärk oli võrrelda 34. nädalaks (8-nädalase randomiseeritud ravikatkestuse ja uuesti alustamise perioodi lõpuks) täieliku ravivastuse saavutanud patsientide protsenti aktiivset ravi jätkama ja platseebot saama randomiseeritud patsientide vahel. Esmast tulemusnäitajat (täielikku ravivastust) määratleti kui 34. nädalaks saavutatud mUFC väärtust  $\leq$ ULN. Patsiendid, kelle annust suurendati randomiseeritud ravikatkestuse ja uuesti alustamise perioodil või kes lõpetasid randomiseeritud ravi, loeti ravivastust mittesaavutanuteks. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse määr 24. nädalal. Patsiendid, kelle annust suurendati 12. ja 24. nädala vahepeal, samuti patsiendid, kellel puudus 24. nädala mUFC hindamise tulemus, loeti põhilise teisese tulemusnäitaja osas ravivastust mittesaavutanuteks.

Uuring saavutas esmase ja põhilised teised tulemusnäitajad (tabel 2).

mUFC sisalduse mediaan vähenes 12. nädalal väärtuseni 62,5 nmol/24 h (-84,1% muutus võrreldes algväärtusega, n=125), 24. nädalal väärtuseni 75,5 nmol/24 h (-82,3%, n=125) ja 48. nädalal väärtuseni 63,3 nmol/24 h (-87,9%, n=108).

**Tabel 2 Peamised tulemused: III faasi uuring Cushingi tõvega patsientidel (uuring C2301)**

	<b>Osilodrostaat n=36</b>	<b>Platseebo n=34</b>	
<b>Esmane tulemusnäitaja:</b> ravivastuse saavutanute protsent randomiseeritud ravikatkestuse ja uuesti alustamise perioodi lõpus (34. nädal) n (%) (95% CI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
<b>Ravivastuse määra erinevus (šansside suhe):</b> osilodrostaat vs platseebo	13,7 (3,7; 53,4) 2-poolne p-väärtus <0,001		
<b>Teised tulemusnäitajad</b>			<b>Kõik patsiendid n=137</b>
Põhiline teisene tulemusnäitaja: patsientide protsent, kellel oli 24. nädalal mUFC $\leq$ ULN ja pärast 12. nädalat ei olnud annust suurendatud (95% CI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Täieliku mUFC ravivastuse määr (mUFC $\leq$ ULN) 48. nädalal			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
mUFC väärtuse mediaan ja protsentuaalne muutus 48. nädalal			63,3 nmol/24 h (-87,9%)
mUFC: keskmine vaba kortisooli tase uriinis; ULN: normivahemiku ülempiir; CI: usaldusvahemik; ravivastus: mUFC $\leq$ ULN.			

Täheldati kardiovaskulaarsete ja metaboolsete näitajate paranemist (tabel 3) ning 85,6%-l patsientidest, kellele olid tehtud hindamised, esines 48. nädalal vähemalt ühe Cushingi tõve füüsilise tunnuse paranemine.

**Tabel 3 Kardiovaskulaarsed ja metaboolsed näitajad**

	<b>Algväärtus</b>	<b>24. nädal</b>	<b>48. nädal</b>
Süstoolne vererõhk (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Diastoolne vererõhk (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Kehakaal (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Taljeümbermõõt (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Ravi osilodrostaadiga viis ka patsiendi poolt raporteeritud tulemusnäitajate paranemiseni. Tähdeldati Cushingi elukvaliteedi (üldskoor, füüsiliste probleemide alamskaala ja psühhosotsiaalsete probleemide alamskaala), EQ-5D terviseseisundi indeksi ja BDI-II (depressiooni) skooride paranemist algväärtusest

üle kindlaksmääratud minimaalse olulise erinevuse (*minimal important difference*, MID). Keskmine Cushingi elukvaliteedi üldskoor paranes ravieelselt väärtuselt 42,2 väärtuseni 58,3 (+14,1; +52,4% muutus võrreldes algväärtusega) 48. nädalal.

Osilodrostaadi efektiivsust hinnati ka uuringus C1201 üheksal täiskasvanud Jaapani patsiendil, kellel ei olnud Cushingi sündroomi põhjused hüpofüüsiga seotud. Uuringusse kaasati neerupealise adenoomi (n=5), ektoopilise kortikotropiini sündroomi (n=3) ja AKTH-st sõltumatu makronodulaarse neerupealiste hüperplaasiaga patsiendid (n=1) ning uuring koosnes 12-nädalasest annuse tiitrimise perioodist (algannus 2 mg kaks korda ööpäevas), 36-nädalasest säilitusravi perioodist ja valikulisest pikaajalisest jätku-uuringust. 12. nädalal (esmane tulemusnäitaja) täheldati 6 patsiendil (66,7%) täielikku ravivastust (mUFC  $\leq$  ULN) ja veel ühel patsiendil (11,1%) osalist ravivastust (mUFC langus vähemalt 50% võrra). Uuringus kasutatud keskmise annuse mediaan olid 2,6 mg ööpäevas (vahemik 1,3...7,5 mg ööpäevas). Ravi keskmine kestus selles uuringus oli 24 nädalat ja pikaajaline ekspositsioon oli piiratud.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Isturisaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta adrenokortikaalse hüperfunktsiooni korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Osilodrostaat on väga lahustuv ja suure permeaablusega ühend (BCS klass 1). See imendub kiiresti ( $t_{max} \sim 1$  tund) ja suukaudne imendumine on inimestel peaaegu täielik. Tasakaalukontsentratsiooni seisund saabub 2. päevaks.

Toidu samaaegne manustamine ei mõjutanud imendumist kliiniliselt olulisel määral. Tervete vabatahtlike uuringus (n=20) viis osilodrostaadi 30 mg üksikannuse manustamine koos suure rasvasisaldusega einega AUC ja  $C_{max}$  väärtuste mõõduka vähenemiseni vastavalt 11% ja 21% võrra ning  $t_{max}$ -i mediaan pikenes 1 tunnist 2,5 tunnini.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulist akumulatsiooni. Annusevahemiku 2...30 mg jaoks hinnati akumulatsioonisuhteks 1,3.

### Jaotumine

Osilodrostaadi näilise jaotusruumala ( $V_z/F$ ) mediaan on ligikaudu 100 liitrit. Osilodrostaadi ja selle peamise metaboliidi M34.5 seonduvus valkudega on väike (alla 40%) ja kontsentratsioonist sõltumatu. Osilodrostaadi kontsentratsioonide suhe veres/plasmas on 0,85.

Osilodrostaat ei ole OATP1B1 või OATP1B3 transportervalkude substraat.

### Biotransformatsioon

Inimeste ADME (imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumise) uuringus tervetel isikutel oli pärast [ $^{14}C$ ]-osilodrostaadi 50 mg üksikannuse manustamist osilodrostaadi kõige olulisem eliminatsioonitee metabolism, sest umbes 80% annusest eritus metaboliitidena. Kolm peamist metaboliiti plasmas (M34.5, M16.5 ja M24.9) esindasid vastavalt 51%, 9% ja 7% annusest. Nii M34.5 kui M24.9 on pikema poolväärtusajaga kui osilodrostaat ja kaks korda ööpäevas annustamise korral on oodata mõningast akumulatsiooni. Osilodrostaadi osakaalu vähenemine radioaktiivsuse AUC-le aja möödudes pärast annuse manustamist langes kokku vastava M34.5 osakaalu tõusuga.

Uriinist tuvastati kolmteist metaboliiti, sealjuures kolm peamist metaboliiti olid M16.5, M22 (M34.5 glükuroniid) ja M24.9, moodustades vastavalt 17, 13 ja 11% annusest. Peamise uriini metaboliidi

M16.5 (otsene N-glükuroniid) moodustumist katalüseeriti UGT1A4, 2B7 ja 2B10 poolt. Alla 1% annusest eritati uriini metaboliidina M34.5 (dioksügeenitud osilodrostaat), samas kui 13% annusest identifitseeriti kui M22 (M34.5-glükuroniid). M34.5 moodustumine ei toimunud läbi CYP-süsteemi.

Osilodrostaadi metabolismis osalevad mitmed CYP ensüümid ja UDP glükuronosüültransferaasid ning ühegi ensüümi osalus ei moodusta üle 25% kogukliirensist. Peamised CYP ensüümid, mis osalevad osilodrostaadi metabolismis, on CYP3A4, 2B6 ja 2D6. Kogu CYP osalus moodustab 26%, kogu UGT osalus moodustab 19% ja CYP- või UGT-süsteemide kaudu mittevahendatud metabolism osaleb ~50% kogukliirensist. Lisaks väljendas osilodrostaat kõrget sisemist permeaablust, madalat väljavoolu suhet ja tagasihoidlikku toimet inhibiitorite väljavoolu suhtele *in vitro*. See viitab, et kliiniliste koostoimete tekkevõimalus samaaegselt manustatavate ravimitega, mis inhibeerivad transportervalke või üksikut CYP või UGT ensüümi, on madal.

*In vitro* andmed viitavad, et metaboliidid ei panusta osilodrostaadi farmakoloogilisse toimesse.

### Eritumine

Osilodrostaadi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 4 tundi.

ADME uuringus eritus enamik (91%) osilodrostaadi radioaktiivsest annusest uriiniga ning vaid väike kogus roojaga (1,6% annusest). Väikese annuseosa eritumine uriiniga muutumatul kujul osilodrostaadina (5,2%) näitab, et inimestel on metabolism põhiline eliminatsioonitee.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Terapeutilises annusevahemikus suurenes ekspositsioon ( $AUC_{inf}$  ja  $C_{max}$ ) rohkem kui proportsionaalselt annusega.

### Koostoimed teiste ravimitega (vt ka lõik 4.5)

*In vitro* andmetest ilmneb, et osilodrostaat ega selle peamine metaboliit M34.5 ei pärsi kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures järgmisi ensüüme ja transportervalke: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 ja MATE2-K. Kuna M34.5 ekspositsiooni pärast korduvannustamist ei ole veel määratud, on *in vitro* koostoimete tulemuste kliiniline olulisus teadmata.

### Patsientide erirühmad

#### Maksakahjustus

I faasi uuringus, kus osales 33 erineva maksafunktsiooniga isikut, kes said osilodrostaadi 30 mg üksikannuse, olid  $AUC_{inf}$  väärtused 1,4 ja 2,7 korda suuremad vastavalt mõõduka (Child-Pugh B) ja raske (Child-Pugh C) maksakahjustuse kohordis.  $C_{max}$  oli mõõduka ja raske maksakahjustuse korral 15 ja 20% madalam. Terminaalne poolväärtusaeg pikenes mõõduka ja raske maksakahjustuse korral 9,3 tunni ja 19,5 tunnini. Kerge maksakahjustus (Child-Pugh A) ei mõjutanud olulisel määral ravimi ekspositsiooni. Maksakahjustuse raskus ei mõjutanud imendumise kiirust.

#### Neerukahjustus

I faasi uuringus, kus osales 15 erineva neerufunktsiooniga isikut, kes said osilodrostaadi 30 mg üksikannuse, olid raske neerukahjustusega, lõppstaadiumis neeruhaigusega ja normaalse neerufunktsiooniga inimeste süsteemne ekspositsioon võrreldav.

#### Rass/etniline kuuluvus ja kehakaal

Suhteline biosaadavus Aasia päritolu patsientidel oli ligikaudu 20% suurem võrreldes teiste etniliste gruppidega. Kehakaal ei olnud seda erinevust põhiliselt määravaks teguriks.

#### Vanus ja sugu

Vanusel ja sool ei olnud olulist mõju osilodrostaadi ekspositsioonile täiskasvanutel. Eakate patsientide

arv kliinilistes uuringutes oli piiratud (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja koertel olid esmased sihtorganid kesknärvisüsteem, maks, emaslooma reproduktiivorganid ja neerupealised. Pikaajalistes (26 ja 39 nädalat kestnud) uuringutes oli NOAEL (kõrvaltoimeteta tase) maksa, reproduktiivorganite ja neerupealiste puhul vähemalt neli korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel. Rottidel, hiirtel ja koertel täheldati kesknärvisüsteemi leide (agressioon, ülitundlikkus puudutusele ja suurenenud või vähenenud aktiivsus). Kesknärvisüsteemi toimete NOAEL oli kõige tundlikumatel liikidel ligikaudu 2 korda suurem inimestel saavutatavast ravimi vabast maksimaalsest kontsentratsioonist.

#### Kartsinogeensus ja mutageensus

Genotoksilisuse uuringud, mis viidi läbi *in vitro* bakteriaalsetes süsteemides ning *in vitro* ja *in vivo* imetajasüsteemides metaboolse aktivatsiooniga või ilma, ei näita olulist riski inimestele. Rottide ja hiirte kartsinogeensusuuringutes täheldati hepatotsellulaarse adenoomi/kartsinoomi suuremat esinemissagedust (isastel loomadel väiksemate annuste puhul kui emastel loomadel) ning kilpnäärme follikulaarse adenoomi/kartsinoomi neoplastilisi muutusi (ainult isastel rottidel). Leiud on tõenäoliselt spetsiifilised närilistele ja neid ei loeta inimestele olulisteks.

#### Fertiilsus ja reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooniuringutes küülikutel ja rottidel ilmnes embrüotoksilisus, lootetoksilisus (resorptsioonide sagenemine ja vähenenud loote eluvõimelisus, loote kehakaalu vähenemine, välised vääraarengud ning vistseraalsed ja skeleti arenguhäired) ja teratogeensus emasloomale toksiliste annuste puhul. Pre- ja postnataalse arengutoksilisuse uuringus oli NOAEL 10 korda suurem ning rottide fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus 8...73 korda suurem inimestel saavutatavast ekspositsioonist (AUC). Küülikute embrüo-loote arenemisuuringus oli ema ja loote NOAEL 0,6 korda suurem inimestel saavutatavast ekspositsioonist (AUC).

#### Juveniilne toksilisus

Noorte rottide toksilisusuuringutest saadud leiud on suuresti kooskõlas täiskasvanud rottide uuringutes täheldatuga. Hilisemat seksuaalse küpsuse saavutamist täheldati suurte annuste kasutamisel, millel puudus toime üldisele reproduktsioonivõimele või -näitajatele pärast 6-nädalast taastumisperioodi. Puudus toime pikkade luude kasvule või käitumisele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos  
Mannitool  
Naatriumkroskarmelloos  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

## Polümeerikate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Talk

### 1 mg tablett

Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

### 5 mg tablett

Kollane raudoksiid (E172)

### 10 mg tablett

Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alu/alu blister 10 tabletiga.  
Pakend sisaldab 60 tabletti (kuut 10 tabletiga blistrit).

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Isturisa 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1407/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

9. jaanuar 2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Isturisa 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*osilodrostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg osilodrostaati (fosfaadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1407/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Isturisa 1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Isturisa 1 mg tabletid  
*osilodrostatum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Recordati Rare Diseases

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Isturisa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*osilodrostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg osilodrostaati (fosfaadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1407/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Isturisa 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Isturisa 5 mg tabletid  
*osilodrostatum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Recordati Rare Diseases

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Isturisa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*osilodrostatum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg osilodrostaati (fosfaadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1407/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Isturisa 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Isturisa 10 mg tabletid  
*osilodrostatum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Recordati Rare Diseases

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Isturisa 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid Isturisa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Isturisa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid osilodrostaat (*osilodrostatum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Isturisa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Isturisa võtmist
3. Kuidas Isturisa võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Isturisa säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### **1. Mis ravim on Isturisa ja milleks seda kasutatakse**

#### **Mis ravim on Isturisa**

Isturisa on ravim, mis sisaldab toimeainet osilodrostaati.

#### **Milleks Isturisa kasutatakse**

Isturisa kasutatakse endogeense Cushingi sündroomi raviks täiskasvanutel. See on haigus, mille puhul organism toodab liiga palju hormooni, mida nimetatakse kortisooliks. Liiga kõrge kortisooli tase võib viia erinevate sümptomite tekkeni, milleks on kehakaalu tõus (eriti taljepiirkonnas), täiskuunägu, kergesti tekkivad verevalumid, ebakorrapärane menstruaaltsükkel, liigne karvakasv kehal ja näol ning üldine nõrkus, väsimus või halb enesetunne.

#### **Kuidas Isturisa toimib**

Isturisa blokeerib põhilise ensüümi, mis toodab neerupealistes kortisooli. Selle tulemusena väheneb kortisooli ülemäärane tootmine ning paranevad endogeense Cushingi sündroomi sümptomid.

### **2. Mida on vaja teada enne Isturisa võtmist**

#### **Ärge võtke Isturisa:**

- kui olete osilodrostaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Isturisa võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest arstile enne Isturisa võtmist:

- kui teil on südamehaigus või südame rütmihäire, näiteks ebakorrapärane südame tegevus, sealhulgas haigusseisund, mida nimetatakse pika QT sündroomiks (QT-intervalli pikenemine);

- kui teil on maksahaigus; teie arst võib Isturisa annust muuta.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekivad Isturisaga ravimise ajal kaks või enam järgnevalt loetletud sümptomit. See võib näidata, et teil on neerupealiste puudulikkus (madal kortisooli tase):

- nõrkus;
- peapööritus;
- väsimus;
- isutus;
- iiveldus;
- oksendamine.

### **Enne ravi ja ravi ajal tehtavad testid**

Arst teeb teile enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal vere- ja/või uriinianalüüsid. Selle eesmärk on tuvastada võimalikud magneesiumi-, kaltsiumi- ja kaaliumisisalduse kõrvalekalded ning mõõta ka kortisooli taset. Sõltuvalt tulemustest võib arst muuta ravimi annust.

Sellel ravimil võib olla soovimatu toime (nimetatakse QT pikenemiseks) südamegevusele. Seetõttu teeb arst teile enne ravi alustamist ja ravi ajal selle toime kontrollimiseks elektrokardiogrammi (EKG).

Kui teie Cushingi sündroomi põhjustas hüpofüüsi healoomuline kasvaja (kutsutakse adenoomiks), võib teie arst kaaluda ravi lõpetamist juhul kui hüpofüüsi skaneering näitab, et adenoom on laienenud naaberpiirkondadesse.

### **Lapsed ja noorukid**

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada patsientidel vanuses alla 18 aasta, sest nende patsientide kohta andmed puuduvad.

### **Muud ravimid ja Isturisa**

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on arsti teavitada järgmiste ravimite kasutamisest:

- ravimid, millel võib olla soovimatu toime (nimetatakse QT pikenemiseks) südamegevusele. Siia hulka kuuluvad ravimid, mida kasutatakse ebanormaalse südamerütmi korral, nagu kinidiin, sotalool ja amiodaroon; allergiate korral kasutatavad ravimid (antihistamiinid); antidepressandid, nagu amitriptüliin ja vaimsete häirete korral kasutatavad ravimid (antipsühhootikumid); antibiootikumid, kaasa arvatud järgmist tüüpi: makroliidid, fluorokinoloonid või imidasool ning teised Cushingi tõve ravimid (pasireotiid, ketokonasool);
- teofülliin (kasutatakse hingamishäirete raviks) või tisanidiin (kasutatakse lihaskrampe ja lihaskrampide raviks).

### **Rasedus ja imetamine**

Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse või rinnaga toitmise ajal, välja arvatud juhtudel, kui teie arst on lubanud seda teha. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **Rasestumisvastane kaitse**

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast viimast annust kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Enne Isturisa võtmist küsige arstilt rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajaduse kohta.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ravi ajal Isturisaga võib tekkida pearinglus ja väsimus. Nende sümptomite esinemisel ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

### 3. Kuidas Isturisat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavapärane algannus on kaks 1 mg tabletti kaks korda ööpäevas (umbes iga 12 tunni järel). Aasia päritolu patsiendid ja maksakahjustusega patsiendid võivad vajada väiksemat algannust (üks 1 mg tablett kaks korda ööpäevas).

Pärast ravi alustamist võib arst ravimi annust muuta. See sõltub teie ravivastusest. Suurim soovitatud annus on 30 mg kaks korda ööpäevas.

Isturisa tablette võetakse suu kaudu ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

#### **Kui te võtate Isturisat rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete võtnud rohkem Isturisat kui ette nähtud ja tunnete ennast halvasti (näiteks kui te tunnete nõrkust, peapööritust, väsimust või iiveldust või kui peate oksendamise) või kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit, võtke nõu küsimiseks otsekohe ühendust arsti või haiglaga. Te võite vajada ravi.

#### **Kui te unustate Isturisat võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Selle asemel lihtsalt oodake, kuni on käes järgmise annuse võtmise aeg ja võtke see sisse ettenähtud ajal.

#### **Kui te lõpetate Isturisa võtmise**

Ärge lõpetage Isturisa võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud. Kui te lõpetate ravi Isturisaga, võivad sümptomid tagasi tulla.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.** Palun pöörake erilist tähelepanu järgnevale:

- teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekib südame häire või südame rütmihäire, näiteks kiire ebakorrapärane südametegevus, ka puhkeolekus, südamepekslemine või minestushood (see võib olla QT piknemiseks nimetatava seisundi ilming, kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni ühel inimesel 10st);
- teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekib kaks või enam järgnevalt loetletud sümptomit: nõrkus, peapööritus, väsimus (kurnatus), isutus, iiveldus, oksendamise. See võib näidata, et teil on neerupealiste puudulikkus (madal kortisooli tase), kõrvaltoime, mis võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st. Neerupealiste puudulikkus tekib siis, kui Isturisa toimel väheneb kortisooli tase liiga palju. See tekib tõenäolisemalt tõusnud stressi olukorras. Sellisel juhul kasutab arst hormoonravimit või kohandab Isturisa annust.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- oksendamise;
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- väsimus (kurnatus);
- vedeliku kogunemine, mis viib tursete (paistetuse) tekkeni, eriti pahklude piirkonnas;
- kõrvalekalded vereanalüüsides (testosterooni taseme tõus, adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) sisalduse suurenemine, madal kaaliumisisaldus);
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- peavalu;



- lööve;
- madal vererõhk (hüpotensioon).

**Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- kiire südamepeetus (tahhükardia);
- üldine halb enesetunne;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides;
- minestus (sünkoop);
- liigne karvakasv näol või kehal (hirsutism);
- akne.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Isturisa säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Isturisa sisaldab**

- Toimeaine on osilodrostaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg osilodrostaati, 5 mg osilodrostaati või 10 mg osilodrostaati.
- Teised koostisosad on:
  - Tableti tuumas: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid.
  - Tableti kattes: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), raudoksiidid (E172, vt allpool), makrogool ja talk.
    - Isturisa 1 mg polümeerikattega tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi ja punast raudoksiidi.
    - Isturisa 5 mg polümeerikattega tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi.
    - Isturisa 10 mg polümeerikattega tabletid sisaldavad kollast raudoksiidi, punast raudoksiidi ja musta raudoksiidi.

### **Kuidas Isturisa välja näeb ja pakendi sisu**

Isturisa on saadaval pakendites, mis sisaldavad 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

1 mg tabletid on kahvatukollased, ümmargused ning nende ühel küljel on märgistus „Y1“ ja teisel „NVR“. Tablettide ligikaudne läbimõõt on 6,1 mm.

5 mg tabletid on kollased, ümmargused ning nende ühel küljel on märgistus „Y2“ ja teisel „NVR“. Tablettide ligikaudne läbimõõt on 7,1 mm.

10 mg tabletid on kahvatu-oranžikaspruunid, ümmargused ning nende ühel küljel on märgistus „Y3“ ja teisel „NVR“. Tablettide ligikaudne läbimõõt on 9,1 mm.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### **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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**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

**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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.