

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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 kaldservadega- tabletid, poolitusjooneta, mille ühele küljele on pressitud „1“, ning mille ligikaudne läbimõõt on 6,1 mm.

Isturisa 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, ümmargused kaksikkumerad kaldservadega-tabletid, poolitusjooneta, mille ühele küljele on pressitud „5“, ning mille ligikaudne läbimõõt on 7,1 mm.

Isturisa 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu-oranžikaspruunid, ümmargused kaksikkumerad kaldservadega-tabletid, poolitusjooneta, mille ühele küljele on pressitud „10“, 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.

Eirirühmad

Eakad

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 öhtul, 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 neerupealiste 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 abiainete 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 ja pärast ravi lõpetamist. 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. Pärast osilodrostaadi kasutamise lõpetamist võib kortisooli supressioon manustatud osilodrostaadi annusest olenemata püsida mitu kuud ja vajada täiendavat jälgimist. 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 pikenemine

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

Elektrokardiogramm (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 pikenemise 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 bradüarütmiaid) ja
- teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).
Kui Isturisa 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).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt
“naatriumivaba”.

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 tullakse 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 rifampiini) 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 koostoitmete 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 – kõveraalluse pindala (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. Osilodrostaadi 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. Osilodrostaadi 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 maksimaalsele seerumikontsentratsioonile (C_{max}) (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 sõltuval CYP2C19 inhibiitori inhibitsioonile, ja võimalikule CYP2E1 ja UGT1A1 inhibitsioonile. Ei saa välistada, et osilodrostaad 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 osilodrostaad võib mõjutada nende transporterite suhtes tundlike substraatide ekspositsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Prekliiniliste andmete põhjal võib rasedale manustatud osilodrostaad 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). Isturisat ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

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.

Imetamine

Ei ole teada, kas osilodrostaat/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 mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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

Ohutusprofili kokkuvõte

Kesksetes III faasi uuringutes on osilodrostaadiga ravitud kokku 210 Cushingi tõvega patsienti.

Kesksetes III faasi uuringutes (C2301 ja C2302) Isturisa kasutamisel kõige sagedamini (esinemissagedus $\geq 10\%$) esinenud kõrvaltoimed olid neerupealiste puudulikkus (vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“), väsimus, tursed, oksendamine, iiveldus, söögiisu vähenemine, peavalu, pearinglus, hüpotensioon, artralgia, müalgia, tahhükardia ja vere testosteroonisisalduse suurenemine.

Isturisa ohutusprofiil oli kliinilistes uuringutes igat tüüpi Cushingi sündroomi korral üldjuhul sarnane.

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: 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	Väga sage	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve, hirsutism**, akne**
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia, artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha	Väga sage	Väsimus, tursed

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Eelistatud termin*
reaktsioonid	Sage	Üldine halb enesetunne
Uuringud	Väga sage	Vere testosteroonisisalduse suurenemine**, kortikotropiini sisalduse suurenemine veres
	Sage	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine
* Mõned terminid tähistavad terminite gruppi, kuhu kuuluvad kaks või enam MedDRA eelistatud terminit, mis loetakse kliiniliselt sarnasteks. Termin „neerupealiste puudulikkus“ hõlmab järgmisi termineid: „glükokortikoidi puudulikkus“, „äge adrenokortikaalne puudulikkus“, „steroidi ärajäämasündroom“, „vaba kortisooli sisalduse vähenemine uriinis“, „kortisoolisisalduse vähenemine“. ** Täheldatud 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 (AKTH) väärtuseid (vt lõik 5.1) ja seda võib seostada kortisooli normivahemiku alampiiirist madalamate väärtustega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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 glükoosisisalduse 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 β -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 pikenemine suurima soovitatava annuse 30 mg puhul hinnanguliselt +5,3 ms.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Osilodrostaadi efektiivsust ja ohutust endogeense Cushingi sündroomiga täiskasvanud patsientidel hinnati kahes III faasi mitmekeskuselises uuringus (uuringud C2301 ja C2302).

Uuring 2301 on ravimi randomiseeritud ärajätku uuring ja uuring C2302 on topelttime, randomiseeritud uuring osilodrostaadi võrdlemiseks platseeboga.

Uuring C2301

Uuringus C2301 oli 26-nädalane avatud raviperiood ühe osilodrostaati saava rühmaga, millele järgnes 8-nädalane topelttime randomiseeritud ravikatkestuse ja uuesti alustamise periood, kus patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas osilodrostaati või platseebot, ning sellele järgnev 14-nädalane avatud osilodrostaadiga ravi periood. Patsiendid, kellel ravist osilodrostaadiga saadud kliiniline kasu püsis, võisid edasiste efektiivsuse ja ohutuse andmete kogumiseks jätkata pikaajalises jätkuperioodis, kuni viimane patsient jõudis 72. nädalani.

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 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist (*upper limit of normal*, ULN) skriiningul.

Uuringusse kaasati kokku 137 täiskasvanud patsienti. Patsientide keskmine vanus oli 41,2 aastat ja enamik olid naised (77%). Seitse patsienti olid 65-aastased või vanemad. Eelnev ravi hõlmas hüpofüüsi operatsiooni 88%-l patsientidest ja eelnevat medikamentoosset ravi 75%-l patsientidest. Uuringueelne mUFC keskmine ja mediaanväärtus oli vastavalt 1006,0 nmol/24 h (7 x ULN) ja 476,4 nmol/24 h (3 x ULN) (ULN: 138 nmol/24 h). Uuringueelsed kaasuvad haigused olid hüpertensioon (67,9%-l patsientidest), ülekaalulisus (29,9%), melliiidiabeet (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, kellele järgneva 12 nädala jooksul annust ei suurendatud ja kellel oli 24. nädalal mUFC ≤ ULN, randomiseeriti 26. nädalal vahekorras 1:1 saama kas osilodrostaati või vastavat platseebot 8 nädala jooksul (topelttime 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 platseebile (n=35). Patsiendid, kes ei olnud 24. nädalal randomiseerimiseks sobilikud (n=47), jätkasid avatud ravi osilodrostaadiga. 19 patsienti katkestas osalemine enne 26. nädalat. 113 patsienti osales 48. nädalani ja 106 patsienti jätkas osalemist jätkufaasis. 48. nädala ja 72. nädala vahel katkestas osalemine veel 8 patsienti.

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 hinnata täieliku ravivastuse määra 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.

Tulemused

Uuring C2301 saavutas esmase ja põhilised teisesed 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) ja 72. nädalal väärtuseni 64 nmol/24 h (-86,6%, n = 96).

Mediaanne aeg esimese normaalse mUFC-ni uuringus kasutatud annuse suurendamisega oli 41 päeva.

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

	Osilodrostaat n=36	Platseebo n=34	
Esmane tulemusnäitaja: 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)	
Ravivastuse määra erinevus (šansside suhe): osilodrostaat vs platseebo	13,7 (3,7; 53,4) 2-poolne p-väärtus < 0,001		
Teisesed tulemusnäitajad			Kõik patsiendid n=137
Põhiline teisene tulemusnäitaja: patsientide protsent, kellel oli 24. nädalal mUFC ≤ ULN ja pärast 12. nädalat ei olnud annust suurendatud (95% CI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Täieliku mUFC ravivastuse määr (mUFC ≤ ULN) 48. nädalal (95% CI)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Täieliku mUFC ravivastuse määr (mUFC ≤ ULN) 72. nädalal (95% CI)			86 (62,8%) (54,1; 70,9)
mUFC: keskmine vaba kortisooli tase uriinis; ULN: normivahemiku ülempiir; CI: usaldusvahemik; ravivastus: mUFC ≤ 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. Pikemaajalise järelkontrolli käigus kardiovaskulaarsete ja metaboolsete näitajate ja Cushingi tõve füüsiliste tunnuste paranemine püsis.

Tabel 3 Kardiovaskulaarsed ja metaboolsed näitajad

	Algvaartus	24. nädal	48. nädal
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. Täheledatai Cushingi elukvaliteedi (üldskoor, füüsiliste probleemide alamskaala ja psühhosotsiaalsete probleemide alamskaala), EQ-5D tervises seisundi 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 58,2 (+14,0; +52,3% muutus võrreldes algväärtusega) 48. nädalal. Põhifaasi ajal täheldatud paranemised püsisid jätkufaasis.

Uuring C2302

Uuringus C2302 kasutati topeltpimedat, platseebokontrolliga ülesehitust Cushingi tõvega 74 täiskasvanud patsiendil (kellest 73 raviti). Uuring koosnes 12-nädalasest põhifaasist, mis oli topeltpime, platseebokontrolliga periood, millele järgnes 36-nädalane avatud ravi periood osilodrostaadiga. Sobivuskriteeriumiteks olid skriinimisel keskmine vaba kortisooli sisaldus uriinis ((mUFC), kolme 24 tunni jooksul kogutud uriinikoguse põhjal) rohkem kui 1,3 korda üle normi ülempiiri (ULN = 138 nmol/24 h) ja kinnitatud AKTH ülemäärane süntees hüpofüüsis.

Kaasatud patsientide keskmine vanus oli 41,2 aastat ja 84% neist olid naised. Kokku 87,7%-le oli tehtud enne uuringusse kaasamist operatsioon ja 12,3% patsientidest olid saanud enne uuringu algust kiiritusravi. Kaasatud patsientide anamneesis esinesid järgmised kaasnevad haigused: hüpertensioon (61,6%), ülekaalulisus (13,7%), melliitdiabeet (16,4%) ja osteoporoos (26,0%). Mediaanne ja keskmine ravieelne mUFC sisaldus olid vastavalt 340,3 nmol/24 h (2,5 x ULN) ja 431,7 nmol/24 h (3 x ULN).

Ravi algul määrati patsiendid juhuslikkuse alusel suhtega 2 : 1 rühmadesse, kellele manustati kas osilodrostaati 2 mg kaks korda ööpäevas või sellele vastavat platseebot; annust võis 3-nädalaste intervallidega järk-järgult suurendada kuni 20 mg-ni kaks korda ööpäevas. Pärast 12-nädalase topeltpimedate randomiseeritud perioodi lõppu raviti kõiki patsiente avatult osilodrostaadiga. Algannus oli 2 mg kaks korda ööpäevas. Patsiendid, kes kasutasid 12-nädalases topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrolliga faasis ööpäevast annust < 2 mg kaks korda ööpäevas, jätkasid olenemata ravist oma 1. perioodi viimase annusega.

Uuringu esmane eesmärk oli võrrelda 12-nädalase platseebokontrolliga perioodi lõpus täieliku ravivastusega (mUFC $\leq$ ULN) osalejate osakaalu osilodrostaadi rühma randomiseeritud ja platseeborühma randomiseeritud patsientide seas. Randomiseeritud ravi katkestanud või platseebokontrolliga perioodist uuringus osalemise katkestanud patsiente loeti ravivastuseta patsientideks. Põhiline teisene eesmärk oli hinnata 36. nädalal täieliku ravivastusega osalejate osakaalu mõlemas rühmas osilodrostaati kasutanud patsientidel kokku (mUFC $\leq$ ULN). Annuse vähendamised ja annustamise ajutised katkestamised ohutuse tõttu ei välistanud patsientide lugemist täieliku ravivastusega patsientideks põhilise teisese tulemusnäitaja arvestuses.

Tulemused

Uuringus C2302 saavutati esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (täieliku ravivastusega osalejate osakaal 12-nädalase platseebokontrolliga perioodi lõpuks).

Tabel 4 Tulemused esmase tulemusnäitaja osas – III faasi uuring (C2302)

	Osilodrostaat n = 48	Platseebo n = 25	
Esmane tulemusnäitaja: täieliku ravivastuse määr 12-nädalase platseebokontrolliga perioodi lõpuks (95% CI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Ravivastuse määra erinevus (šansside suhe): osilodrostaat vs. platseebo	43,4 (7,1; 343,2) 2-poolne p-väärtus < 0,0001		
Teised tulemusnäitajad			Kõik patsiendid N = 73
Põhiline teisene tulemusnäitaja: täieliku ravivastusega osalejate osakaal pärast 36-nädalast ravi osilodrostaadiga mõlemas rühmas kokku (95% CI)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
mUFC: keskmine vaba kortisooli sisaldus uriinis; ULN: normivahemiku ülempiir; CI: usaldusvahemik; ravivastus: mUFC < ULN.			

Kokkuvõttes vähenes mUFC sisaldus ravi ajal osilodrostaadiga järjekindlalt. Mediaanne mUFC sisaldus vähenes osilodrostaadiga ravitud patsientidel ravieelselt väärtuselt 342,2 nmol/24 h (2,5 x ULN) 12. Nädalaks väärtusele 49,2 nmol/24 h (0,4 x ULN; muutus ravieelsega võrreldes -83,6%) ning platseeboga ravitud patsientidel suurenes mediaanne mUFC sisaldus ravieelselt väärtuselt 297,6 nmol/24 h (2,2 x ULN) väärtusele 305,5 nmol/24 h (2,2 x ULN; muutus ravieelsega võrreldes +4,5%).

Mediaanne aeg esimese normaalse mUFC sisalduseni uuringus kasutatud annuse suurendamisega oli osilodrostaadiga ravitud patsientidel 35 päeva.

Ravi osilodrostaadiga parandas Cushingi tõvega seotud kardiovaskulaarseid ja metaboolseid parameetreid (nt vere glükoosisisaldus tühja kõhuga, süstoolne vererõhk (SBP), diastoolne vererõhk (DBP), kehakaal ja vööümbermõõt). Nende parameetrite paranemist täheldati juba platseebokontrolliga perioodi lõpus (12. nädalal) ja need püsisid avatud raviperioodi jooksul (12. kuni 48. nädal).

Platseebokontrolliga perioodil lisandus osilodrostaadi rühmas platseeborühmaga võrreldes veel patsiente, kellel Cushingi tõvega seotud füüsilised näitajad paranesid. Eranditeks olid näopunetus, striiad ja proksimaalne lihasatroofia.

Cushingi sündroomi muud põhjused

Osilodrostaadi efektiivsust hinnati 9 täiskasvanud jaapanlasest patsiendil ka muudel põhjustel tekkinud Cushingi sündroomi korral (neerupealiste adenoom, ektoopiline kortikotropiini sündroom ja AKTH-st sõltumatu makronodulaarne neerupealiste hüperplaasia; uuring C1201). 12. nädalal (esmane tulemusnäitaja) täheldati täielikku ravivastust (mUFC ≤ ULN) 6 patsiendil (66,7%) ja osalist ravivastust (mUFC sisalduse vähenemine vähemalt 50%) veel ühel patsiendil (11,1%). Uuringus kasutatud mediaanne keskmine annus oli 2,6 mg ööpäevas (vahemikus 1,3...7,5 mg ööpäevas). Ravi keskmine kestus selles uuringus oli 24 nädalat ja ravi pikaajaline kasutamine oli piiratud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada osilodrostaadiga 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 koostimete 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 väärearengud 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

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Prantsusmaa

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. jaanuar 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07. oktoober 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://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 vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

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

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.

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 Raviameti 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
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prantsusmaa

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-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prantsusmaa

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-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Prantsusmaa

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-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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*)

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 Isturiset võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Isturiset 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 Isturiset kasutatakse

Isturiset 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

Isturiset ei tohi võtta

- 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.

Need sümptomid võivad püsida mitu kuud pärast Isturisa kasutamise lõpetamist. Peate võtma ühendust oma arstiga, sest võite vajada täiendavat jälgimist ja/või ravi.

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 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 rasestuda, 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.

Isturisa sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Isturiset 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 Isturiset rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Isturiset 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, oksendamine. 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 toime 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):

- madal kortisoolisisaldus (neerupealiste puudulikkus);
- oksendamine;
- 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;
- kiire südametegevus (tahhükardia);
- lihasevalu;
- liigesevalu;
- peavalu;
- lööve;
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- liigne karvakasv näol või kehal (hirsutism);
- akne.

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

- üldine halb enesetunne;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides;
- minestus (sünkoop);
- südamerütmi mõjutav südame elektrilise aktiivsuse kõrvalekalle.

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 hävitada 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 (vt lõik 2 „Isturisa sisaldab naatriumi“), 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, poolitusjooneta, mille ühele küljele on pressitud „1“.

Tablettide ligikaudne läbimõõt on 6,1 mm.

5 mg tabletid on kollased, ümmargused, poolitusjooneta, mille ühele küljele on pressitud „5“. Tablettide ligikaudne läbimõõt on 7,1 mm.

10 mg tabletid on kahvatu-oranžikaspruunid, ümmargused, poolitusjooneta, mille ühele küljele on pressitud „10“. Tablettide ligikaudne läbimõõt on 9,1 mm.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

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

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

Latvija

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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