

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isturisa 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Isturisa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Isturisa 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Isturisa 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää osilodrostaattifosfaattia vastaten 1 mg osilodrostaattia.

Isturisa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää osilodrostaattifosfaattia vastaten 5 mg osilodrostaattia.

Isturisa 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää osilodrostaattifosfaattia vastaten 10 mg osilodrostaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Isturisa 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa ei ole jakouurretta ja jossa on toisella puolella merkintä ”1”. Läpimitta noin 6,1 mm.

Isturisa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa ei ole jakouurretta ja jossa on toisella puolella merkintä ”5”. Läpimitta noin 7,1 mm.

Isturisa 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaalea oranssinruskea, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa ei ole jakouurretta ja jossa on toisella puolella merkintä ”10”. Läpimitta noin 9,1 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Isturisa on tarkoitettu endogeenisen Cushingin oireyhtymän hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee aloittaa ja valvoa endokrinologiaan tai sisätauteihin perehtynyt lääkäri, jolla on asianmukaiset mahdollisuudet biokemiallisen vasteen seurantaan, sillä annosta on muutettava potilaan hoitotarpeita vastaavasti kortisolipitoisuuksien normalisoitumisen perusteella.

Annostus

Suosittelava aloitusannos on 2 mg osilodrostaattia kahdesti vuorokaudessa. Aasialaistaustaisten potilaiden kohdalla on suositeltavaa käyttää pienempää aloitusannosta eli 1 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Annosta voidaan titrata vähitellen (aluksi suurentamalla annosta 1 mg tai 2 mg kerrallaan) yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden perusteella ja pyrkien kortisolipitoisuuksien normalistumiseen. On suositeltavaa seurata kortisolipitoisuuksia (esim. vuorokausivirtsan vapaata kortisolia, seerumin/plasman kortisolia) 1–2 viikon välein, kunnes riittävä kliininen vaste on saavutettu. Tämän jälkeen voidaan harkita harvempaa seurantaa kliinisen harkinnan mukaan, ellei lisäseurannalle ole tarvetta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Annosta ei saa suurentaa tiheämmin kuin 1–2 viikon välein, ja annosmuutosten on perustuttava kortisolimääritysten tuloksiin ja yksilölliseen kliiniseen vasteeseen.

Osilodrostaattiannosta on pienennettävä tai hoito on tauotettava tilapäisesti, jos kortisolipitoisuudet ovat viitearvojen alarajaa pienemmät, jos kortisolipitoisuudet pienenevät nopeasti viitearvojen alaosaan tai jos potilaalla on hypokortisolismiin viittaavia oireita tai löydöksiä (ks. kohta 4.4). Oireiden korjaututtua Isturisa-hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, mikäli kortisolipitoisuudet ovat viitearvojen alarajaa suuremmat ilman glukokortikoidikorvaushoitoa. Myös muiden epäiltyjen haittavaikutusten hoito voi edellyttää annoksen tilapäistä pienentämistä tai lääkehoidon tilapäistä tauottamista milloin tahansa lääkehoidon aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa tavanomainen ylläpitoannos vaihteli 2 mg:sta 7 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Suurin suositeltava Isturisa-annos on 30 mg kahdesti vuorokaudessa.

Jos annos jää väliin, lääkemääräyksen mukainen annos otetaan seuraavana aikataulun mukaisena ottoajankohtana. Seuraavaa annosta ei saa kaksinkertaistaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole näyttöä siitä, että annosmuutokset olisivat tarpeen 65 vuotta täyttäneiden potilaiden kohdalla. Osilodrostaatin käytöstä tässä potilasryhmässä on kuitenkin niukasti tietoa, joten Isturisan käyttö tässä ikäryhmässä edellyttää varovaisuutta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 5.2). Virtsan vapaan kortisolin pitoisuuksien tulkinta vaatii huolellisuutta, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sillä vapaan kortisolin erittyminen virtsaan vähenee. Näiden potilaiden kohdalla on harkittava muita kortisolipitoisuuksien seurantamenetelmiä.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), suositeltava aloitusannos on 1 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C), suositeltava aloitusannos on 1 mg kerran vuorokaudessa iltaisin; annos titrataan aluksi tasolle 1 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla on niukasti tietoa. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lisämunuaistoimintaa on mahdollisesti seurattava tiiviimmin annostitrauksen aikana.

Pediatriset potilaat

Isturisan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja

ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Isturisa voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypokortisolismi

Osilodrostaatin aikaansaama kortisolisynteesin esto on johtanut hypokortisolismiin liittyviin tapahtumiin kuten kortisolin vieroitusoireyhtymään (oireiseen kortisolipitoisuuksien pienenemiseen, jonka yhteydessä pitoisuudet ovat edelleen normaalialueen alarajaa suuremmat) ja lisämunuaisten vajaatoimintaan (kortisolipitoisuuksien pienenemiseen normaalialuetta pienemmiksi).

Kortisolipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.2), sillä hypokortisolismiin liittyviä tapahtumia voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäseurantaa suositellaan etenkin tilanteissa, joissa kortisolin tarve on suurentunut, kuten fyysisen tai psyykkisen stressin yhteydessä, ja tilanteissa, joissa samanaikaisten lääkitysten muutokset saattavat vaikuttaa osilodrostaattialtistukseen (ks. kohta 4.5). On suositeltavaa käyttää laboratoriomenetelmiä, jotka eivät ristireagoi merkittävästi sellaisten kortisolin esiastemolekyylien kanssa, joiden pitoisuus voi suurentua osilodrostaattihoidon aikana (esim. 11-deoksikortisoli).

Potilaille on kerrottava hypokortisolismiin liittyvistä oireista ja löydöksistä (esim. pahoinvointi, oksentelu, uupumus, vatsakipu, ruokahaluttomuus ja heitehuimaus).

Oireisia potilaita on seurattava hypotension, hyponatremian, hyperkalemian ja/tai hypoglykemian varalta. Jos potilaalla epäillään hypokortisolismia, kortisolipitoisuudet on mitattava ja osilodrostaattiannoksen tilapäistä pienentämistä tai osilodrostaattihoidon tilapäistä tauottamista on harkittava. Osilodrostaattihoidon lopettamisen jälkeen kortisolisuppressio saattaa jatkua vielä kuukausien ajan annetusta osilodrostaatin annoksesta riippumatta, ja tämä saattaa vaatia lisäseurantaa. Tarvittaessa on aloitettava kortikosteroidikorvaushoito. Oireiden korjaututtua Isturisa-hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, mikäli kortisolipitoisuudet ovat viitealueen alarajaa suuremmat ilman glukokortikoidikorvaushoitoa.

QTc-ajan piteneminen

QT-aikaa koskevassa perusteellisessa tutkimuksessa osilodrostaatin käyttöön liittyi annosriippuvaista QT-ajan pitenemistä (QTcF-ajan arvioitun maksimipitenemisen keskiarvo +5,3 ms suurimmalla suositusannoksella [30 mg]). Tämä voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu haittavaikutuksina QT-ajan pitenemistä ja kliinisesti merkittäviä EKG-löydöksiä.

Sydänsähkökäyrä (EKG) on otettava ennen Isturisa-hoidon aloitusta, viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos QTc-aika on yli 480 ms ennen hoitoa tai hoidon aikana, on suositeltavaa konsultoida kardiologia. Annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon tauottaminen voi olla tarpeen.

Hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia on aina korjattava ennen Isturisan antoa, ja elektrolyyttipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Isturisan käyttö edellyttää varovaisuutta ja huolellista hyöty-riskiarviota, jos potilaalla on QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä kuten seuraavia:

- synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä,
- merkittävä sydän- tai verisuonitauti (kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, pitkäkestoinen kammiotakykardia, pitkälle edennyt johtumiskatkos tai kliinisesti merkittävät bradyarytmiat) ja
- samanaikaisessa käytössä tunnetusti QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5).

Tiheämpi EKG-seuranta on suositeltavaa, jos Isturisaa annetaan potilaalle, jolla on em. riskitekijöitä.

Kortikotrooppisen kasvaimen kasvu

Osilodrostaattihoidon lopettamista on harkittava, jos potilaalla ilmenee hoidon aikana magneettikuvauksella vahvistettavissa oleva kortikotrooppisen kasvaimen invaasio.

Vahvojen entsyymitoiminnan estäjien ja indusoiden samanaikainen käyttö

Varovaisuus ja tarkempi seuranta ovat aiheellisia, jos osilodrostaattihoidon aikana otetaan käyttöön tai lopetetaan samanaikaisia lääkityksiä, jotka estävät tai indusoivat voimakkaasti useiden entsyymien toimintaa (ks. kohta 4.5). Nämä lääkitykset voivat näet vaikuttaa osilodrostaattialtistukseen ja aiheuttaa haittatapahtumien riskin (altistuksen mahdollisen suurenemisen takia) tai tehon heikkenemisen (altistuksen mahdollisen pienenemisen takia).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Isturisa voi vahingoittaa sikiötä. Jos naispotilas voi tulla raskaaksi, raskauden mahdollisuus on tarkistettava ennen Isturisa-hoidon aloittamista. Näille potilaille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä ja siitä, että tehokasta ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Osilodrostaatin käyttö yhdessä muiden tunnetusti QT-aikaan vaikuttavien hoitojen kanssa voi johtaa QT-ajan pitenemiseen potilailla, joilla tiedetään olevan sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Lääkkeetöntä jaksoa on harkittava, jos potilas siirtyy muista tunnetusti QT-aikaan vaikuttavista valmisteista kuten pasireotidista tai ketokonatsolista osilodrostaattihoitoon.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset osilodrostaatin farmakokinetiikkaan

Kliinisten lääkeaineinteraktioiden mahdollisuus kuljettajaproteiinien tai yksittäisen CYP- tai UGT-entsyymien toimintaa estävien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on pieni (ks. kohta 5.2).

Voimakkaat entsyymien estäjät

Varovaisuus on aiheellista, jos useita entsyymejä voimakkaasti estävien lääkkeiden samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan osilodrostaattihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Voimakkaat entsyymien indusorit

Varovaisuus on aiheellista, jos useita entsyymejä voimakkaasti indusoiden lääkkeiden (esim. rifampisiinin) samanaikainen käyttö aloitetaan tai lopetetaan osilodrostaattihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Osilodrostaatin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Osilodrostaatti ja sen päämetaboliitti M34.5 voivat estää ja/tai indusoida useita entsyymejä ja kuljettajaproteiineja, joten yleinen varovaisuus on aiheellista, kun osilodrostaattia käytetään samanaikaisesti sellaisten entsyymien tai kuljettajaproteiinien herkkien substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea. Saatavilla olevista yhteisvaikutustiedoista on yhteenveto jäljempänä (ks. myös kohta 5.2).

Kliiniset tutkimukset

Terveillä vapaaehtoisilla toteutetussa tutkimuksessa (n = 20), jossa annettiin 50 mg:n kerta-annos osilodrostaattia ja useita erilaisia koesubstraattilääkkeitä, osilodrostaatin todettiin olevan heikko CYP2D6- ja CYP3A4/5-toiminnan estäjä, heikko tai kohtalainen CYP2C19-toiminnan estäjä ja kohtalainen CYP1A2-toiminnan estäjä.

- CYP2D6: dekstrometorfaanin (CYP2D6:n substraatti) käyrän alle jäävän alueen (AUC-arvojen) geometrinen keskiarvojen suhde 1,5 yhdessä osilodrostaatin kanssa annettuna verrattuna pelkkään dekstrometorfaaniin.
- CYP3A4: midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) AUC-arvojen geometrinen keskiarvojen suhde 1,5 yhdessä osilodrostaatin kanssa annettuna verrattuna pelkkään midatsolaamiin.
- CYP2C19: omepratsolin (CYP2C19:n substraatti) AUC-arvojen geometrinen keskiarvojen suhde 1,9 yhdessä osilodrostaatin kanssa annettuna verrattuna pelkkään omepratsoliin. Aikariippuvaisesta estosta on kuitenkin havaittu signaali *in vitro*, minkä vuoksi toistuvan annon jälkeiset seuraukset ovat epäselviä. Osilodrostaatin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytetään herkkiä CYP2C19:n substraatteja, joiden terapeuttinen leveys on kapea.
- CYP1A2: kofeiinin (CYP1A2:n substraatti) AUC-arvojen geometrinen keskiarvojen suhde 2,5 yhdessä osilodrostaatin kanssa annettuna verrattuna pelkkään kofeiiniin. Aikariippuvaisesta CYP1A2:n induktiosta on kuitenkin havaittu signaali *in vitro*, minkä vuoksi toistuvan annon jälkeiset seuraukset ovat epäselviä. Osilodrostaatin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikaisesti käytetään herkkiä CYP1A2:n substraatteja, joiden terapeuttinen leveys on kapea, kuten teofylliiniä tai titsanidiiniä.

Terveillä vapaaehtoisilla toteutetussa tutkimuksessa (n = 24) osilodrostaatti (30 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan ennen 0,03 mg etinyyliestradiolia ja 0,15 mg levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien samanaikaista käyttöä ja sitten vielä 5 päivän ajan) ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi etinyyliestradiolin AUC-arvoihin (geometrinen keskiarvojen suhde: 1,03) eikä enimmäispitoisuuksiin seerumissa ($C_{\max}$ -arvoihin) (geometrinen keskiarvojen suhde: 0,88) eikä levonorgestreelin AUC-arvoihin (geometrinen keskiarvojen suhde: 1,02). Levonorgestreelin $C_{\max}$ -arvo laski hieman hyväksyttävän bioekvivalenssialueen ulkopuolelle (geometrinen keskiarvojen suhde: 0,86; 90 % luottamusväli: 0,737–1,00). Pidemmän induktiohoitajakson vaikutuksia ja yhteisvaikutuksia muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.6).

In vitro -tiedot

Osilodrostaattia ja sen päämetaboliittia M34.5-molekyyliä koskevat *in vitro* -tiedot viittaavat sekä CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4/5-toiminnan mahdolliseen estoon että induktioon, CYP2C19-toiminnan mahdolliseen aikariippuvaiseen estoon ja CYP2E1- ja UGT1A1-toiminnan mahdolliseen estoon. Mahdollisuutta, että osilodrostaatti voi vaikuttaa näiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien herkkien substraattien altistukseen, ei voida sulkea pois.

Osilodrostaattia ja sen päämetaboliittia M34.5-molekyyliä koskevat *in vitro* -tiedot viittaavat OATP1B1-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3- ja MATE1-toiminnan mahdolliseen estoon. Mahdollisuutta, että osilodrostaatti voi vaikuttaa näiden kuljettajaproteiinien herkkien substraattien altistukseen, ei voida sulkea pois.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Prekliinisten tietojen perusteella osilodrostaatin anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa haittaa sikiölle. On suositeltavaa tehdä raskaustesti ennen hoidon aloittamista, jos potilas on nainen, joka voi tulla raskaaksi. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos potilas käyttää muita hormonaalisia ehkäisymenetelmiä kuin etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältäviä yhdistelmäehkäisytabletteja, on suositeltavaa käyttää lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää (ks. kohta 4.5). Isturisia ei pidä käyttää sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja osilodrostaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Isturisia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö osilodrostaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Isturisa-hoidon ajaksi ja vähintään yhden viikon ajaksi hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Osilodrostaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimuksissa on todettu kiimakiertoon kohdistuvia vaikutuksia ja naaraiden hedelmällisyyden heikentymistä rotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Isturisa-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on varoitettava siitä, että heitehuimausta ja uupumusta voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava, että heidän ei pidä ajaa eikä käyttää koneita, jos näitä oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikkiaan 210 potilasta, joilla on Cushingin tauti, on saanut osilodrostaattihoitoa vaiheen III avaintutkimuksissa.

Vaiheen III avaintutkimuksissa (C2301 ja C2302) Isturisa-valmisteella yleisimmin ilmoitettuja (ilmaantuvuus ≥ 10 %) haittavaikutuksia olivat lisämunuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), uupumus, turvotus, oksentelu, pahoinvointi, ruokahalun heikkeneminen, päänsärky, heitehuimaus, hypotensio, artralgia, myalgia, takykardia ja veren testosteronipitoisuuden suureneminen.

Isturisa-valmisteen turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kaikissa Cushingin taudin tyypeissä, joita tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset (taulukko 1) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen. Kunkin

haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus*
Umpieritys	Hyvin yleinen	Lisämunuaisten vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hypokalemia, ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus, päänsärky
	Yleinen	Pyörtyminen
Sydän	Hyvin yleinen	Takykardia
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, ripuli, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma, hirsutismi**, akne**
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Myalgia, artralgia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus, turvotus
	Yleinen	Yleinen sairaudentunne
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Veren testosteronipitoisuuden suureneminen**, veren kortikotropiinipitoisuuden suureneminen
	Yleinen	QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa, transaminaasiarvojen suureneminen
* Jotkin termit kuvaavat yläkäsitettä, joka kattaa vähintään kaksi kliinisesti samankaltaiseksi katsottua MedDRA-haittavaikutustermiä. Termi ”lisämunuaisten vajaatoiminta” kattaa termit ”glukokortikoidien puutos”, ”akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta”, ”steroidivieroitusoireyhtymä”, ”pienentynyt virtsan vapaan kortisolin pitoisuus”, ”pienentynyt kortisolipitoisuus”. ** Todettu naispotilailla.		

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Osilodrostaatin aiheuttamaan CYP11B1-toiminnan estoon liittyy lisämunuaisessa muodostuvien steroidien esiastemolekyylien kumuloitumista ja testosteronipitoisuuksien suurenemista. Osilodrostaatin kliinisessä tutkimuksessa naispotilaiden testosteronipitoisuuksien keskiarvot suurenevät lähtötilanteen normaalialueen yläosassa olevilta tasoilta normaalialueen ylärajan ylittävälle tasolle. Pitoisuuksien suureneminen kumoutui, kun hoito keskeytettiin. Joillakin potilailla testosteronipitoisuuksien suurenemiseen liittyi lievää tai keskivaikeaa hirsutismia tai aknea.

Kliinisissä tutkimuksissa joillakin Cushingin tautia sairastaneilla, osilodrostaattihoitoa saaneilla potilailla todettiin kortikotropiinipitoisuuksia (ACTH-arvoja), jotka olivat yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiset (ks. kohta 5.1) ja joiden yhteydessä kortisolipitoisuudet saattoivat alittaa normaaliarvojen alarajan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa vaikeaan hypokortisolismiin. Hypokortisolismiin viittaavia oireita ja löydöksiä voivat olla pahoinvointi, oksentelu, uupumus, matala verenpaine, vatsakipu, ruokahaluttomuus, heitehuimaus ja pyörtyminen.

Jos yliannostusta epäillään, Isturisa-hoito keskeytetään ja kortisolipitoisuudet määritetään, ja tarvittaessa aloitetaan kortikosteroidilisin käyttö. On mahdollisesti aiheellista seurata tiiviisti potilaan vointia (mm. QT-aikaa, verenpainetta, glukoosipitoisuuksia ja neste- ja elektrolyyttitasapainoa), kunnes potilaan tila on vakaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kortikosteroidiantagonistit, ATC-koodi: H02CA02

Vaikutusmekanismi

Osilodrostaatti on kortisolisynteesin estäjä. Se estää tehokkaasti 11 β -hydroksylaasia (CYP11B1) eli entsyymiä, joka vastaa kortisolin biosynteesin viimeisestä vaiheesta lisämunuaisissa.

CYP11B1-estoon liittyy esiastemolekyylien kuten 11-deoksikortisolin kumuloitumista ja lisämunuaisten biosynteesin, mm. androgeenien biosynteesin kiihtymistä. Cushingin taudissa plasman kortisolipitoisuuden pieneneminen stimuloi myös ACTH-eritystä steroidien biosynteesiä nopeuttavan palautemekanismin kautta (ks. kohta 4.8).

Farmakodynaamiset vaikutukset

QT-aikaa koskeneessa perusteellisessa osilodrostaattitutkimuksessa (n = 86 mies- ja naispuolista tervettä vapaaehtoista) QTcF-ajan maksimikeston erot lumelääkkeeseen verrattuna olivat 1,73 ms (90 % lv 0,15; 3,31) 10 mg:n annoksilla ja 25,38 ms (90 % lv 23,53; 27,22) hoitotason ylittävillä 150 mg:n annoksilla. Näiden tulosten interpoloinnin perusteella maksimipitenemän keskiarvo suurimpia suositusannoksia (30 mg) käytettäessä on arviolta +5,3 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus

Osilodrostaatin tehoa ja turvallisuutta endogeenistä Cushingin oireyhtymää sairastavilla aikuispotilailla arvioitiin kahdessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (C2301 ja C2302).

C2301-tutkimus on satunnaistettu hoidon lopetustutkimus ja C2302-tutkimus on kaksoissokkoutettu, satunnaistettu tutkimus, jossa osilodrostaattia verrataan lumelääkkeeseen.

C2301-tutkimus

C2301-tutkimukseen kuului 26-viikkoinen avoin, yksiryhmäinen osilodrostaattihoitovaihe ja sen jälkeen 8-viikkoinen kaksoissokkoutettu, satunnaistettu hoidon lopetusvaihe, jossa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko osilodrostaatti- tai lumehoitoa, ja tämän jälkeen 14-viikkoinen avoin osilodrostaattihoitovaihe. Potilaat, jotka saivat edelleen kliinistä hyötyä osilodrostaattihoidosta, saivat jatkaa pitkäkestoisessa jatkovaiheessa tehoa ja turvallisuutta koskevien lisätietojen keräämiseksi, kunnes viimeinen potilas oli osallistunut tutkimukseen 72 viikon ajan.

Mukaanottokriteereinä olivat Cushingin tauti (kun liiallisen ACTH:n oli vahvistettu olevan aivolisäkeperäistä) ja se, että virtsan vapaan kortisolin keskipitoisuus (mUFC, laskettiin kolmesta vuorokausivirtsasta) oli seurantavaiheessa yli 1,5 kertaa normaalialueen ylärajan (ULN) suuruinen.

Mukaan otettiin yhteensä 137 aikuispotilasta. Potilaiden ikäkeskiarvo oli 41,2 vuotta, ja valtaosa

(77 %) oli naisia. Seitsemän potilasta oli täyttänyt 65 vuotta. Aiempaan hoitoon kuului aivolisäkeleikkaus 88 %:lla potilaista ja aiempi lääkehoito 75 %:lla potilaista. Lähtötilanteessa mUFC-arvojen keskiarvo oli 1006,0 nmol/24 h (7 x ULN) ja mediaani 476,4 nmol/24 h (3 x ULN) (ULN: 138 nmol/24 h). Lähtötilanteen liitännäissairauksiin kuuluivat hypertensio (67,9 % potilaista), lihavuus (29,9 %), diabetes (21,9 %) ja osteoporoosi (27,7 %).

Potilaat saivat aloitusannoksena 2 mg osilodrostaattia kahdesti vuorokaudessa, ja annosta voitiin suurentaa yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden perusteella hoidon ensimmäisten 12 viikon aikana. Potilaat, joiden annosta ei enää suurennettu seuraavien 12 viikon aikana ja joiden mUFC-arvo oli $\leq$ ULN viikolla 24, satunnaistettiin viikolla 26 suhteessa 1:1 saamaan joko osilodrostaattia tai vastaavaa lumelääkettä 8 viikon ajan (kaksoissokkoutettu, satunnaistettu hoidon lopetusvaihe), minkä jälkeen annettiin avointa osilodrostaattihoitoa tutkimuksen loppuun asti. Viikon 26 kohdalla 71 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko jatkamaan osilodrostaattihoitoa (n = 36) tai siirtymään lumehoitoon (n = 35). Potilaat, jotka eivät soveltuneet satunnaistamiseen viikolla 24 (n = 47), jatkoivat avointa osilodrostaattihoitoa. Yhdeksäntoista potilasta keskeytti hoidon ennen viikkoa 26. 113 potilasta oli mukana tutkimuksessa viikon 48 loppuun asti ja 106 potilasta siirtyi jatkovaiheeseen. Vielä 8 potilasta keskeytti hoidon viikon 48 ja viikon 72 välisenä aikana.

Ensisijainen tavoite oli verrata täydellisen vasteen saavuttaneiden tutkittavien osuutta viikolla 34 (8-viikkoisen satunnaistetun hoidon lopetusvaiheen lopussa) aktiivihoidon jatkamiseen satunnaistetun ryhmän ja lumehoitoon satunnaistetun ryhmän välillä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta täydellinen vaste määriteltiin tilanteeksi, jossa mUFC-arvo oli $\leq$ ULN viikolla 34. Potilaiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, jos heidän lääkeannostaan suurennettiin satunnaistetun hoidon lopetusvaiheen aikana tai jos he lopettivat satunnaistetun hoidon. Tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli täydellisten vasteiden osuuden arviointi viikolla 24. Jos potilaan annosta suurennettiin viikkojen 12 ja 24 välillä tai potilaalta ei ollut saatavilla validia mUFC-arviointia viikon 24 kohdalla, tärkeän toissijaisen päätetapahtuman analyysissä katsottiin, että potilas ei saavuttanut vastetta.

Tulokset

C2301-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma ja tärkeä toissijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 2).

mUFC-arvojen mediaanit pienenevät tasolle 62,5 nmol/24 h (muutos lähtötilanteesta -84,1 %, n = 125) viikolla 12, tasolle 75,5 nmol/24 h (-82,3 %, n = 125) viikolla 24, tasolle 63,3 nmol/24 h (-87,9 %, n = 108) viikolla 48 ja tasolle 64 nmol/24 h (-86,6 %, n = 96) viikolla 72.

Mediaaniaika ensimmäiseen normaaliin mUFC-arvoon tutkimuksessa käytetyllä annoksen suurennuksella oli 41 vuorokautta.

Taulukko 2 Tärkeimmät tulokset: Vaiheen III tutkimus Cushingin tautia sairastavilla potilailla (C2301-tutkimus)

	Osilodrostaatti n = 36	Lumelääke n = 34	
Ensisijainen päätetapahtuma: Vasteen saavuttaneiden osuus satunnaistetun hoidon lopetusvaiheen lopussa (viikolla 34), n (%) (95 % lv)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Vasteprosenttien ero (vetosuhde): osilodrostaatti vs. lume	13,7 (3,7; 53,4) 2-tahoinen p-arvo < 0,001		
Toissijaiset päätetapahtumat			Kaikki potilaat N = 137
Tärkeä toissijainen päätetapahtuma: Niiden potilaiden osuus, joilla mUFC-arvo oli $\leq$ ULN viikolla 24 eikä lääkeannosta suurennettu viikon 12 jälkeen (95 % lv)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)

	Osilodrostaatti n = 36	Lumelääke n = 34	
Täydellisen mUFC-vasteen saavuttaneiden osuus (mUFC ≤ ULN) viikolla 48 (95 % lv)			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Täydellisen mUFC-vasteen saavuttaneiden osuus (mUFC ≤ ULN) viikolla 72 (95 % lv)			86 (62,8 %) (54,1; 70,9)
mUFC: virtsan vapaan kortisolipitoisuuden keskiarvo; ULN: normaalialueen yläraja; lv: luottamusväli; vaste: mUFC ≤ ULN.			

Kardiovaskulaaristen ja metabolisten parametrien todettiin kohenevan (taulukko 3), ja 85,6 %:lla potilaista, joiden arviointituloksia oli saatavilla, todettiin kohenemista vähintään yhden Cushingin tautiin liittyvän fyysisen piirteen kohdalla viikolla 48. Pidemmässä seurannassa kardiovaskulaaristen ja metabolisten parametrien ja Cushingin tautiin liittyvien fyysisten piirteiden parannukset säilyivät.

Taulukko 3 Kardiovaskulaariset ja metaboliset parametrit

	Lähtötilanne	Viikko 24	Viikko 48
Systolinen verenpaine (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Diastolinen verenpaine (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Paino (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Vyötärön ympäryys (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Osilodrostaattihoito myös paransi potilaiden raportoimia muuttujia. Vakiintunutta pienintä merkittävää muutosta (Minimal Important Difference, MID) suurempaa muuttujien paranemista lähtötilanteesta todettiin Cushing's QoL -pisteiden (kokonaispisteet, fyysisten ongelmien osio ja psykososiaalisten ongelmien osio), EQ-5D Utility Index -pisteiden ja BDI-II-pisteiden (masennus) kohdalla. Cushing's QoL -kokonaispisteiden keskiarvo parani lähtötilanteen 42,2 pisteestä 58,2 pisteeseen (+14,0; muutos lähtötilanteesta +52,3 %) viikolla 48. Perusvaiheen aikana todetut parannukset säilyivät jatkovaiheen aikana.

C2302-tutkimus

C2302-tutkimuksessa käytettiin kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua tutkimusasetelmaa, ja siihen osallistui 74 aikuispotilasta (joista 73 sai hoitoa), joilla oli Cushingin tauti. Tutkimukseen sisältyi 12-viikkoinen kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu perusvaihe, jota seurasi 36-viikkoinen avoin osilodrostaattihoitovaihe. Mukaanottokriteereinä olivat virtsan vapaan kortisolin keskipitoisuus (mUFC, laskettiin kolmesta vuorokausivirtsasta) seulontavaiheessa yli 1,3 kertaa normaalialueen ylärajan (ULN = 138 nmol/24 h) suuruinen ja se, että liiallisen ACTH:n oli vahvistettu olevan aivolisäkeperäistä.

Tutkimukseen otettujen potilaiden ikäkeskiarvo oli 41,2 vuotta, ja 84 % potilaista oli naisia. Kaikkiaan 87,7 % potilaista oli saanut leikkaushoitoa ennen tutkimukseen osallistumista, ja 12,3 % potilaista oli saanut sädehoitoa ennen tutkimuksen alkamista. Tutkimukseen otettujen potilaiden sairaushistoriasta raportoitui seuraavat oleelliset liitännäissairaudet: hypertensio (61,6 %), lihavuus (13,7 %), diabetes (16,4 %) ja osteoporoosi (26,0 %). Lähtötilanteessa mUFC-arvojen mediaani oli 340,3 nmol/24 h (2,5 x ULN) ja keskiarvo 431,7 nmol/24 h (3 x ULN).

Lähtötilanteessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 2 mg osilodrostaattia kahdesti vuorokaudessa tai vastaavaa lumelääkettä. Annosta voitiin suurentaa vähitellen 3 viikon välein enintään tasolle 20 mg kahdesti vuorokaudessa. 12-viikkoisen kaksoissokkoutetun, satunnaistetun vaiheen päätyttyä kaikkia potilaita hoidettiin avoimesti osilodrostaatilla. Aloitusannos oli 2 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilaat, joiden vuorokausiannos oli ollut < 2 mg kahdesti vuorokaudessa 12-viikkoisen kaksoissokkoutetun, satunnaistetun, lumekontrolloidun vaiheen aikana, jatkoivat hoitoa vaiheen 1 viimeisellä annoksellaan hoidosta riippumatta.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata täydellisen vasteen (mUFC ≤ ULN) saavuttaneiden tutkittavien osuutta 12-viikkoisen lumekontrolloidun vaiheen lopussa osilodrostaattihoitoon

satunnaistettujen potilaiden ja lumehoitoon satunnaistettujen potilaiden välillä. Potilaiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, jos he lopettivat satunnaistetun hoidon tai keskeyttivät tutkimuksen lumekontrolloidun vaiheen aikana. Tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli täydellisten vasteiden osuuden arviointi osilodrostaattia saaneilla potilailla molemmissa ryhmissä yhteensä viikolla 36 (mUFC $\leq$ ULN). Potilaan voitiin katsoa saavuttaneen täydellisen vasteen tärkeän toissijaisen päätetapahtuman osalta, vaikka hänen annostaan olisi pienennetty tai hoito olisi keskeytetty tilapäisesti turvallisuussyistä.

Tulokset

C2302-tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma (täydellisen vasteen saavuttaneiden tutkittavien osuus 12-viikkoisen lumekontrolloidun vaiheen lopussa) saavutettiin.

Taulukko 4 Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset – vaiheen III tutkimus (C2302)

	Osilodrostaatti n = 48	Lumelääke n = 25	
Ensisijainen päätetapahtuma: Täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus 12-viikkoisen lumekontrolloidun vaiheen lopussa (95 % lv*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Vasteprosenttien ero (vetosuhde): osilodrostaatti vs. lume	43,4 (7,1; 343,2) 2-tahoinen p-arvo < 0,0001		
Toissijaiset päätetapahtumat			Kaikki potilaat N = 73
Tärkeä toissijainen päätetapahtuma: Täydellisen vasteen saavuttaneiden osuus 36 viikon osilodrostaattihoidon jälkeen molemmissa ryhmissä yhteensä (95 % lv)			59/73 (80,8 %) (69,9; 89,1)
mUFC: virtsan vapaan kortisolipitoisuuden keskiarvo; ULN: normaalialueen yläraja; lv: luottamusväli; vaste: mUFC ≤ ULN.			

Kaiken kaikkiaan mUFC-arvo pieneni johdonmukaisesti osilodrostaattihoidon aikana. Osilodrostaattihoidoa saaneilla potilailla mUFC-arvon mediaani pieneni lähtötilanteen arvosta 342,2 nmol/24 h (2,5 x ULN) arvoon 49,2 nmol/24 h (0,4 x ULN; muutos lähtötilanteesta -83,6 %) viikolla 12, kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla mUFC-arvon mediaani suureni lähtötilanteen arvosta 297,6 nmol/24 h (2,2 x ULN) arvoon 305,5 nmol/24 h (2,2 x ULN; muutos lähtötilanteesta +4,5 %).

Osilodrostaattihoidoa saaneilla potilailla mediaaniaika ensimmäiseen normaaliin mUFC-arvoon tutkimuksessa käytetyllä annoksen suurennuksella oli 35 vuorokautta.

Osilodrostaattihoido paransi Cushingin tautiin liittyviä kardiovaskulaarisia kliinisiä ja metabolisia parametreja (esim. paastoglukoosia, systolista verenpainetta, diastolista verenpainetta, painoa ja vyötärön ympärystä). Näiden parametrien paranemista havaittiin jo lumekontrolloidun vaiheen lopussa (viikolla 12), ja paranema säilyi avoimen hoitovaiheen aikana (viikoilla 12–48).

Lumekontrolloidun vaiheen aikana havaittiin, että Cushingin tautiin liittyvien fyysisten piirteiden paranemista esiintyi enemmän osilodrostaattiryhmän kuin lumeryhmän potilailla. Poikkeuksia olivat kasvojen punoitus, striat ja proksimaalisten lihasten surkastuminen.

Muut Cushingin oireyhtymän aiheuttajat

Osilodrostaatin tehoa arvioitiin myös yhdeksällä japanilaisella aikuispotilaalla, joiden Cushingin oireyhtymä johtui jostakin muusta syystä (lisämunuaisten adenooma, ektooppinen kortikotropiinioireyhtymä ja ACTH-riippumaton makronodulaarinen lisämunuaisten hyperplasia; C1201-tutkimus). Viikolla 12 (ensisijainen päätetapahtuma) todettiin täydellinen vaste (mUFC $\leq$ ULN) 6 potilaan kohdalla (66,7 %) ja lisäksi osittainen vaste (mUFC-arvon pienenemä vähintään

50 %) vielä yhdellä potilaalla (11,1 %). Tutkimuksessa käytetyn keskiannoksen mediaani oli 2,6 mg/vrk (vaihteluväli 1,3–7,5 mg/vrk). Tässä tutkimuksessa hoidon keskikesto oli 24 viikkoa ja pitkäaikaisaltistus oli rajallista.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset osilodrostaatin käytöstä lisämunuaiskuoren liikatoiminnan hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Osilodrostaatti on erittäin liukoinen ja läpäisevä aine (BCS-luokka 1). Se imeytyy nopeasti ($t_{\max} \sim 1$ h), ja suun kautta otetun valmisteen oletetaan imeytyvän ihmisellä lähes täydellisesti. Vakaa tila saavutetaan päivään 2 mennessä.

Lääkkeen ottaminen ruoan kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi imeytymiseen. Terveillä vapaaehtoisilla toteutetussa tutkimuksessa ($n = 20$) 30 mg:n osilodrostaattikerta-annoksen anto runsasrasvaisen aterian yhteydessä pienensi hieman AUC-arvoa, 11 %, ja $C_{\max}$ -arvoa, 21 %; $t_{\max}$ -ajan mediaani piteni 1 tunnista 2,5 tuntiin.

Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. 2–30 mg:n annosvälillä kumulaatiokertoimen arvioitiin olevan 1,3.

Jakautuminen

Osilodrostaatin näennäisen jakautumistilavuuden (V_z/F) mediaani on noin 100 litraa. Osilodrostaatin ja sen päämetaboliitti M34.5:n proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (alle 40 %) eikä riipu pitoisuudesta. Veren ja plasman osilodrostaattipitoisuuksien suhde on 0,85.

Osilodrostaatti ei ole OATP1B1- eikä OATP1B3- kuljettajaproteiinien substraatti.

Biotransformaatio

Ihmisellä tehdyssä imeytymis-, jakautumis-, metabolia- ja eliminaatiotutkimuksessa todettiin, että kun terveille henkilöille annettiin kerta-annoksena 50 mg [^{14}C]-osilodrostaattia, osilodrostaatin tärkein puhdistumareitti oli metabolia, sillä ~ 80 % annoksesta erittyi metaboliitteina. Plasmassa todettiin kolme päämetaboliittia (M34.5, M16.5 ja M24.9), joiden osuudet annoksesta olivat 51 % (M34.5), 9 % (M16.5) ja 7 % (M24.9). Sekä M34.5-metaboliitin että M24.9-metaboliitin puoliintumisaika on osilodrostaatin puoliintumisaikaa pidempi, ja jonkin verran kumuloitumista on odotettavissa, kun osilodrostaattia otetaan kahdesti vuorokaudessa. Osilodrostaatin osuus radioaktiivisuuden AUC-arvosta pieneni ajan mittaan annoksen jälkeen, minkä todettiin korreloivan tiiviisti M34.5-metaboliitin osuuden vastaavan suurenemisen kanssa.

Virtsasta karakterisoitiin 13 metaboliittia, ja tärkeimmät metaboliitit olivat M16.5 (17 % annoksesta), M22 (M34.5-metaboliitin glukuronidi; 13 % annoksesta) ja M24.9 (11 % annoksesta). Tärkeimmän virtsassa esiintyvän metaboliitin eli M16.5-metaboliitin (suoran N-glukuronidin) muodostus tapahtui UGT1A4-, 2B7- ja 2B10-entsyymien katalysoimana. Alle 1 % annoksesta erittyi M34.5-metaboliitin (dioksygenoituneen osilodrostaatin) muodossa virtsaan, mutta 13 % annoksesta oli M22-metaboliittina (M34.5-metaboliitin glukuronidina). M34.5-metaboliitin muodostus ei ollut CYP-välitteistä.

Osilodrostaatin metaboliaan osallistuu useita CYP-entsyymejä ja UDP-glukuronosyyli transferaaseja, eikä minkään yksittäisen entsyymin osuus kokonaispuhdistumasta ole yli 25 %. Tärkeimmät osilodrostaatin metaboliaan osallistuvat CYP-entsyymit ovat CYP3A4, 2B6 ja 2D6. CYP-entsyymien kokonaisosuus kokonaispuhdistumasta on 26 %, UGT-entsyymien kokonaisosuus 19 % ja ei-CYP-

välitteisen, ei-UGT-välitteisen metabolian osuus ~50 %. Lisäksi osilodrostaattilla todettiin olevan hyvä luontainen läpäisevyys ja pieni effluksiosuus, ja estäjien vaikutus effluksiosuuteen osoittautui pieneksi *in vitro*. Tämä viittaa siihen, että kliinisten lääkeaineinteraktioiden mahdollisuus kuljettajaproteiinien tai yksittäisen CYP- tai UGT-entsyymin toimintaa estävien, samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että metaboliitit eivät osallistu osilodrostaatin farmakologiseen vaikutukseen.

Eliminaatio

Osilodrostaatin eliminaation puoliintumisaika on noin 4 tuntia.

Imeytymis-, jakautumis-, metabolia- ja eliminaatiotutkimuksessa valtaosa (91 %) radioaktiivisesta osilodrostaattiannoksesta erittyi virtsaan ja vain pieni määrä erittyi ulosteeseen (1,6 % annoksesta). Vain pieni prosenttiosuus annoksesta erittyi muuttumattomana osilodrostaattina virtsaan (5,2 %), mikä viittaa siihen, että metabolia on tärkein puhdistumareitti ihmisellä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Altistus (AUC_{inf} ja C_{max}) suureni hoitoannosalueella enemmän kuin suhteessa annokseen.

Lääkeyhteisvaikutukset (ks. myös kohta 4.5)

In vitro -tiedot osoittavat, että osilodrostaatti ja sen päämetaboliitti M34.5 eivät estä seuraavia entsyymejä ja kuljettajaproteiineja kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 ja MATE2-K. M34.5:n altistusta toistuvan annon jälkeen ei ole vielä määritetty, joten M34.5:n *in vitro* -lääkeyhteisvaikutuksia koskevien tulosten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Eriyisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Vaiheen I tutkimuksessa 33 tutkittavalla, joiden maksan toiminnan tehokkuus vaihteli ja joille annettiin kerta-annoksena 30 mg osilodrostaattia, AUC_{inf} oli keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh-luokka B) 1,4-kertaisesti suurempi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh-luokka C) 2,7-kertaisesti suurempi. C_{max} oli keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavassa kohortissa 15 % pienempi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavassa kohortissa 20 % pienempi. Terminaalinen puoliintumisaika piteni keskivaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavassa kohortissa 9,3 tuntiin ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavassa kohortissa 19,5 tuntiin. Lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A) ei vaikuttanut merkittävästi altistukseen. Maksan vajaatoiminnan vaikeusaste ei vaikuttanut imeytymisprosenttiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaiheen I tutkimuksessa 15 tutkittavalla, joiden munuaistoiminnan tehokkuus vaihteli ja joille annettiin kerta-annoksena 30 mg osilodrostaattia, systeeminen altistus oli samaa luokkaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali.

Rotu / etninen tausta ja paino

Suhteellinen biologinen hyötyosuus oli aasialaisilla potilailla noin 20 % suurempi kuin muissa etnisissä ryhmissä. Painon ei todettu vaikuttavan merkittävästi tähän eroon.

Ikä ja sukupuoli

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet merkitsevästi osilodrostaattialtistukseen aikuisilla. Kliinisiin tutkimuksiin osallistui vain pieni määrä iäkkäitä potilaita (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannosten toksisuus

Toistuvaisannosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa hiirellä, rotalla ja koiralla ensisijaisia kohde-elimä olivat keskushermosto, maksa, naaraiden lisääntymiselimet ja lisämunuaiset. Maksaan, lisääntymiselimiin ja lisämunuasiin kohdistuvien vaikutusten kohdalla NOAEL-arvo eli pitoisuus, jonka yhteydessä ei todettu mitään haitallista vaikutusta, oli pitkäaikaistutkimuksissa (26- ja 39-viikkoisissa tutkimuksissa) vähintään 4-kertainen verrattuna ihmisen kliniseen altistukseen AUC-arvon perusteella laskettuna. Keskushermostoon liittyviä löydöksiä (aggressiivisuus, yliherkkyys kosketukselle ja lisääntynyt tai vähentynyt aktiivisuus) todettiin rotalla, hiirellä ja koiralla. Keskushermostoon kohdistuvien vaikutusten NOAEL-arvo oli herkimpien lajien perusteella noin 2-kertainen verrattuna ihmisen vapaaseen C_{max} -arvoon.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Geenitoksisuustutkimukset bakteereilla *in vitro* ja nisäkkäillä *in vitro* ja *in vivo* (sekä metabolisen aktivaation kera että ilman metabolista aktivaatiota) eivät viittaa oleellisiin riskeihin ihmiselle. Rotalla ja hiirellä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin maksasoluadenooman/karsinooman ilmaantuvuuden suurenemista (pienemmillä annoksilla uroksilla kuin naarailla) ja kilpirauhasen follikulaarisen adenooman/karsinooman kasvaimuutosten ilmaantuvuuden suurenemista (vain urosrotilla). Nämä löydökset ovat todennäköisesti jyrksijöille spesifisiä, eikä niillä katsota olevan merkitystä ihmiselle.

Hedelmällisyys ja lisääntymistoksisuus

Kaniinilla ja rotalla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa todettiin alkiotoksisuutta, sikiötoksisuutta (resorptioiden lisääntymistä ja elinkykyisten sikiöiden vähenemistä, sikiöiden painon pienenemistä, ulkoisia epämuodostumia ja sisäelinten ja luuston variaatioita) ja teratogeenisuutta emolle toksisia annoksia käytettäessä. NOAEL-arvo oli 10-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa ja 8–73-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) rotalla tehdyssä hedelmällisyyttä ja alkioiden varhaiskehitystä koskeneessa tutkimuksessa. Kaniinilla toteutetussa alkion- ja sikiönkehitystä koskeneessa tutkimuksessa emon ja sikiön NOAEL-arvo oli 0,6-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC).

Toksisuus nuorilla eläimillä

Nuorilla rotilla tehtyjen toksisuustutkimusten löydökset vastasivat pitkälti aikuisilla rotilla tehtyjen tutkimusten löydöksiä. Suurilla annoksilla todettiin sukukypsyyden saavuttamisen viivästymistä, mutta 6-viikkoisen toipumisjakson jälkeen ei todettu mitään vaikutusta yleiseen lisääntymiskykyyn eikä yleisiin lisääntymisparametreihin. Pitkien luiden kasvuun kohdistuvia tai käyttäytymiseen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki

1 mg tabletti

Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

5 mg tabletti

Keltainen rautaoksidi (E172)

10 mg tabletti

Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alu/Alu-läpipainopakkaus, jossa 10 tablettia.
Pakkausissa on 60 tablettia (6 kpl läpipainopakkauksia, joissa kussakin 10 tablettia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Isturisa 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1407/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07 lokakuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Isturisa 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
osilodrostaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg osilodrostaattia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1407/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Isturisa 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isturisa 1 mg tabletti
osilodrostaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Recordati Rare Diseases

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Isturisa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
osilodrostaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg osilodrostaattia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1407/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Isturisa 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isturisa 5 mg tabletti
osilodrostaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Recordati Rare Diseases

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Isturisa 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
osilodrostaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg osilodrostaattia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1407/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Isturisa 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isturisa 10 mg tabletti
osilodrostaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Recordati Rare Diseases

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Isturisa 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Isturisa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Isturisa 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
osilodrostaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Isturisa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isturisa-valmistetta
3. Miten Isturisa-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Isturisa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Isturisa on ja mihin sitä käytetään

Mitä Isturisa on

Isturisa-lääkkeen vaikuttava aine on osilodrostaatti.

Mihin Isturisa-valmistetta käytetään

Isturisa-valmistetta käytetään endogeenisen Cushingin oireyhtymän hoitoon aikuisille. Kyseessä on tila, jossa elimistö tuottaa liikaa kortisolihormonia. Liian suuret kortisolimäärät voivat aiheuttaa erilaisia oireita, esimerkiksi painonnousua (etenkin vyötärön seudulle), kuukasvoisuutta, mustelma-alttiutta, kuukautisten epäsäännöllisyyttä, liiallista karvankasvua keholla ja kasvoissa ja yleistä heikotuksen, väsymyksen ja huonovointisuuden tunnetta.

Miten Isturisa vaikuttaa

Isturisa salpaa tärkeintä entsyymiä, joka muodostaa kortisolia lisämunuaisissa. Tämä vähentää kortisolin liikatuotantoa ja lievittää endogeenisen Cushingin oireyhtymän oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isturisa-valmistetta

Älä ota Isturisa-valmistetta

- jos olet allerginen osilodrostaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Isturisaa.

Jos jokin seuraavista koskee sinua, kerro asiasta lääkärille ennen kuin otat Isturisaa:

- jos sinulla on sydänvaivoja tai sydämen rytmihäiriö kuten epäsäännöllinen syke, esim. pitkä QT -oireyhtymä (pidentynyt QT-aika).
- jos sinulla on maksasairaus; lääkärin on mahdollisesti muutettava Isturisa-annostasi.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla on Isturisa-hoidon aikana kaksi tai useampia seuraavista oireista. Ne voivat viitata lisämunuaisten vajaatoimintaan (kortisolipitoisuuden pienenemiseen):

- heikotus
- pyörrytys
- väsymys
- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu

Nämä oireet saattavat jatkua kuukausien ajan Isturisa-hoidon lopettamisen jälkeen. Ota yhteys lääkäriin, sillä saatat tarvita lisäseurantaa ja/tai -hoitoa.

Kokeet ennen hoitoa ja hoidon aikana

Lääkäri teettää verikokeita ja/tai virtsakokeita ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Niiden avulla pyritään toteamaan mahdolliset magnesium-, kalsium- ja kaliumarvojen poikkeavuudet. Samalla mitataan kortisolipitoisuuksia. Lääkäri saattaa muuttaa lääkannostasi tuloksista riippuen.

Lääke saattaa aiheuttaa sydämen toimintaan kohdistuvan haittavaikutuksen (ns. QT-ajan piteneminen). Tästä syystä lääkäri seuraa myös vointiasi tämän haittavaikutuksen varalta teettämällä EKG-tutkimuksia (sydänsähkökäyrä) ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Jos Cushingin oireyhtymä johtuu aivolisäkkeen hyvänlaatuisesta kasvaimesta (adenoomasta), lääkäri saattaa harkita hoidon lopettamista, jos aivolisäkkeen kuvaus osoittaa, että adenooma on laajentunut lähialueille.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille, sillä tämän potilasryhmän hoidosta ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Isturisa

Kerro lääkäriin, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa sydämen toimintaan kohdistuvan haittavaikutuksen (QT-ajan piteneminen). Tällaisia lääkkeitä ovat mm. rytmihäiriölääkkeet kuten kinidiini, sotaloli ja amiodaroni, allergialääkkeet (antihistamiinit), masennuslääkkeet kuten amitriptyliini ja psykykenlääkkeet (psykoosilääkkeet), antibiootit, mm. seuraavat antibioottityypit: makrolidit, fluorokinolonit tai imidatsoli, ja muut Cushingin oireyhtymän hoitoon käytettävät lääkkeet (pasireotidi, ketokonatsoli).
- teofylliini (hengitysvaikeuksien hoitoon) tai titaanidiini (lihaskivun ja/tai lihaskrampien hoitoon)

Raskaus ja imetys

Tätä lääkettä ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana, ellei lääkäri ole kehottanut tekemään niin. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään yhden viikon ajan viimeisen lääkannoksen jälkeen. Kysy lääkäriltä ehkäisyn tarpeesta ennen Isturisa-hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Isturisa-hoidon yhteydessä voi esiintyä huimausta ja väsymystä. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla on näitä oireita.

Isturisa sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan

”natriumiton”.

3. Miten Isturisa-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen aloitusannos on kaksi 1 mg:n tablettia kahdesti vuorokaudessa (noin 12 tunnin välein). Pienempi aloitusannos (yksi 1 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa) voi olla tarpeen aasialaistaustaisilla potilailla ja potilailla, joilla on maksasairaus.

Hoidon aloittamisen jälkeen lääkäri saattaa muuttaa lääkannostasi. Tämä riippuu hoidon tuottamasta vasteesta kohdallasi. Suurin suositeltu annos on 30 mg kahdesti vuorokaudessa.

Isturisa-tabletit otetaan suun kautta, ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos otat enemmän Isturisa-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Isturisaa kuin sinun pitäisi ja vointisi on huono (jos sinulla on esimerkiksi heikotusta, pyörrytystä, väsymystä, pahoinvointia tai oksentelua) tai jos joku muu ottaa vahingossa lääkettäsi, pyydä heti neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Lääkärinhoito voi olla tarpeen.

Jos unohdat ottaa Isturisa-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Odota, kunnes on aika ottaa seuraava annos, ja ota se tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Isturisa-valmisteen oton

Älä lopeta Isturisan käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Oireet saattavat palata, jos lopetat Isturisa-hoidon.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Paina mieleen erityisesti seuraavat:

- Kerro heti lääkärille, jos sinulla on sydänvaivoja tai sydämen rytmihäiriö, esimerkiksi nopea ja epäsäännöllinen syke levossakin, sydämentykytystä, tajunnanmenetyksiä tai pyörtymistä (tämä voi viitata QT-ajan pitenemiseen, jota voi esiintyä haittavaikutuksena 1 henkilöllä 10:stä).
- Kerro heti lääkärille, jos sinulla on kaksi tai useampia seuraavista oireista: heikotus, pyörrytys, väsymys (uupumus), ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu. Tämä voi viitata lisämunuaisten vajaatoimintaan (kortisolipitoisuuden pienenemiseen), jota voi esiintyä haittavaikutuksena yli 1 henkilöllä 10:stä. Lisämunuaisten vajaatoiminta kehittyy, kun Isturisa-hoito pienentää kortisolimäärää liian voimakkaasti. Sen todennäköisyys on suurempi stressitilanteiden aikana. Lääkäri korjaa tilanteen hormonilääkkeellä tai Isturisa-annosta muuttamalla.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- alhaiset kortisolitasot (lisämunuaisten vajaatoiminta)
- oksentelu
- pahoinvointi
- ripuli
- vatsakipu
- väsymys (uupumus)
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus etenkin nilkoissa
- poikkeavat verikoetulokset (suurentunut testosteronipitoisuus, suurentunut kortikotropiini- eli ACTH-pitoisuus, pieni kaliumpitoisuus)

- ruokahalun heikkeneminen
- huimaus
- nopea syke (sydämen tiheälyöntisyys)
- myalgia (lihaskipu)
- artralgia (nivelkipu)
- päänsärky
- ihottuma
- matala verenpaine (hypotensio)
- liiallinen karvankasvu kasvojen tai kehon alueella (hirsutismi)
- akne.

Yleiset hättavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- yleinen sairaudentunne
- poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa
- pyörtyminen
- sydämen epänormaali sähköinen toiminta, joka vaikuttaa sen rytmiin.

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Isturisa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Isturisa sisältää

- Vaikuttava aine on osilodrostaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg osilodrostaattia, 5 mg osilodrostaattia tai 10 mg osilodrostaattia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 ”Isturisa sisältää natriumia”), magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.
 - Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), rautaoksidit (E172, ks. jäljempänä), makrogoli ja talkki.
 - Isturisa 1 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät keltaista rautaoksidia ja punaista rautaoksidia.
 - Isturisa 5 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät keltaista rautaoksidia.
 - Isturisa 10 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät keltaista rautaoksidia, punaista rautaoksidia ja mustaa rautaoksidia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Isturisa-valmiste on pakattu pakkauksiin, joissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia.

1 mg:n tabletit ovat vaaleankeltaisia ja pyöreitä eikä niissä ole toisella puolella jakouurretta, ja niissä on toisella puolella merkintä ”1”.Läpimitta on noin 6,1 mm.

5 mg:n tabletit ovat keltaisia ja pyöreitä eikä niissä ole toisella puolella jakouurretta, ja niissä on toisella puolella merkintä ”5”. Läpimitta on noin 7,1 mm.

10 mg:n tabletit ovat vaalean oranssinruskeita ja pyöreitä eikä niissä ole toisella puolella jakouurretta, ja niissä on toisella puolella merkintä ”10”. Läpimitta on noin 9,1 mm.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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