

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Isturisa 1 mg filmtabletta
Isturisa 5 mg filmtabletta
Isturisa 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Isturisa 1 mg filmtabletta

1 mg oszilodrosztátnak megfelelő oszilodrosztát-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.

Isturisa 5 mg filmtabletta

5 mg oszilodrosztátnak megfelelő oszilodrosztát-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.

Isturisa 10 mg filmtabletta

10 mg oszilodrosztátnak megfelelő oszilodrosztát-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Isturisa 1 mg filmtabletta

Halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tabletták, törővonal nélkül, egyik oldalán „1” mélynyomással. Átmérője megközelítőleg 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmtabletta

Sárga, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tabletták, törővonal nélkül, egyik oldalán „5” mélynyomással. Átmérője megközelítőleg 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmtabletta

Halvány narancssárgás barna, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tabletták, törővonal nélkül, egyik oldalán „10” mélynyomással. Átmérője megközelítőleg 9,1 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Isturisa az endogén Cushing-szindróma kezelésére javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan, az endokrinológiában vagy a belgyógyászatban jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie, aki hozzáfér a biokémiai válaszreakció megfelelő monitorozására szolgáló eszközökhöz, mivel a dózist a beteg terápiás igényei alapján kell módosítani, amelyek a kortizolszintek normalizálódásán alapulnak.

Adagolás

A javasolt kezdő dózis naponta kétszer 2 mg oszilodrosztát. Az ázsiai származású betegeknek napi kétszeri, 1 mg-os csökkentett dózis javasolt (lásd 5.2 pont).

A dózis az egyéni válaszreakció és tolerabilitás alapján fokozatosan növelhető (kezdetben további 1 vagy 2 mg dózissal), azzal a céllal, hogy elérje a normális kortizolszintet. Az adekvát klinikai válaszreakció fennmaradásáig a kortizolszint (pl. 24 órás vizelet szabad kortizolszint, szérum/plazma kortizolszint) 1–2 hetenkénti monitorozása javasolt. Ezt követően ritkább monitorozás is mérlegelhető, amennyiben klinikailag indokolt, kivéve, ha további monitorozásra okot adó tényezők állnak fenn (lásd 4.4 és 4.5 pont). A dózis emelése nem történhet 1–2 hetenként egynél többször, és azt a kortizolszint vizsgálati eredmények és az egyéni válaszreakció alapján kell végezni.

Az oszilodrosztát dózisát csökkenteni kell, vagy a kezelést átmenetileg meg kell szakítani, ha a kortizolszint a normálérték alsó határa alá csökken, vagy ha a kortizolszint gyorsan csökken a normál tartomány alsó felébe, vagy ha a betegnél a hypocortisolismusra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek (lásd 4.4 pont). A tünetek megszűnése után az Isturisa egy alacsonyabb dózissal újra kezdhető, feltéve, hogy a kortizolszint glukokortikoid pótlás nélkül is a normálérték alsó határa felett van. A kezelés alatt bármikor jelentkező egyéb, feltételezett mellékhatások kezelése is szükségessé teheti a dózis átmeneti csökkentését vagy a kezelés időleges megszakítását.

A klinikai vizsgálatokban a szokásos fenntartó dózis naponta kétszer 2 és 7 mg között változott.

Az Isturisa javasolt maximális dózisa naponta kétszer 30 mg.

Ha egy adag kimarad, akkor a betegnek az előírt dózist a következő tervezett időpontban be kell venni. A következő adagot nem szabad megduplázni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs arra utaló bizonyíték, hogy a 65 éves vagy idősebb betegeknek a dózis módosítása szükséges. Ugyanakkor az oszilodrosztátnak az ebben a betegcsoportban történő alkalmazására vonatkozó adatok mennyisége korlátozott, ezért az Isturisa-t ebben a korcsoportban óvatosan kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A vizelet szabad kortizol- (*urinary free cortisol* – UFC) szintet a vizelet szabad kortizol csökkent exkréciója miatt óvatosan kell értelmezni közepes fokú és súlyos fokú vesekárosodás esetén. Ezeknél a betegeknek a kortizolszint monitorozásának alternatív módszereit kell mérlegelni.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A stádium) betegeknek a dózis módosítása nem szükséges. A közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh B stádium) a javasolt kezdő dózis naponta kétszer 1 mg. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh C stádium) a javasolt kezdő adag naponta egyszer, este 1 mg, kezdetben naponta kétszer 1 mg-ra történő dózisemeléssel (lásd 5.2 pont).

A májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok mennyisége korlátozott. Májkárosodás esetén a dózistitració alatt a mellékvesefunkció gyakoribb monitorozása lehet szükséges.

Gyermekek és serdülők

Az Isturisa biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Isturisa bevehető étellel vagy anélkül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hypocortisolismus

A kortizolszintézis osziodrosztáttal történő gátlása hypocortisolismussal összefüggő eseményekhez, például kortizol megvonási szindrómához (a kortizolszint tünetekkel járó csökkenése, de a szint még mindig a normálérték alsó határa felett van) és mellékvese-elégtelenséghez vezet (a kortizolszint a normál tartomány alatt).

A kortizolszintet rendszeres időközönként monitorozni kell (lásd 4.2 pont), mivel a hypocortisolismussal összefüggő események a kezelés alatt és a kezelés megszakítása után bármikor jelentkezhetnek. Kiegészítő monitorozás javasolt, különösen a fokozott kortizoligénnyel járó állapotok alatt, ilyen például a fizikai és a pszichés stressz, vagy az olyan egyidejű gyógyszeres kezelések megváltozása alatt, amelyek befolyásolhatják az osziodrosztát-expozíciót (lásd 4.5 pont). Olyan laboratóriumi módszerek alkalmazása javasolt, amelyek nem mutatnak jelentős kereszt-reaktivitást a kortizol prekursorokkal, például a 11-deoxicortizollal, amelynek szintje megnövekedhet az osziodrosztát-kezelés alatt.

A betegeket figyelmeztetni kell a hypocortisolismussal járó jelekre és tünetekre (pl. hányinger, hányás, fáradtság, hasi fájdalom, étvágytalanság és szédülés).

A tünetekkel bíró betegeknél monitorozni kell a hypotensiót, a hyponatraemiát, a hyperkalaemiát és/vagy a hypoglykaemiát. Ha hypocortisolismus feltételezhető, a kortizolszintet meg kell mérni, és mérlegelni kell a dózis átmeneti csökkentését vagy az osziodrosztát-adagolás felfüggesztését. Az osziodrosztát-kezelés abbahagyása után a kortizol-szuppresszió hónapokig fennállhat, függetlenül a beadott osziodrosztát-dózistól, és további megfigyelést igényelhet. Ha szükséges, kortikoszteroid-szubsztitúciót kell kezdeni. A tünetek megszűnése után az Isturisa egy alacsonyabb dózissal újra kezdhető, feltéve, hogy a kortizolszint glukokortikoid pótlás nélkül is a normálérték alsó határa felett van.

QTc-megnyúlás

A QT-távolság részletes értékelésére irányuló vizsgálatban az osziodrosztát a QT-távolság dózisfüggő megnyúlásával társult (az átlagos maximális becsült QTcF-emelkedés a legmagasabb javasolt, 30 mg-os dózis mellett +5,3 ms), ami szívritmuszavarokat okozhat (lásd 5.1 pont). A klinikai vizsgálatokban mellékhatásokként a QT-távolság megnyúlásáról és klinikailag jelentős EKG-eltérésekről számoltak be.

Az Isturisa-kezelés elkezdése előtt, a kezelés elkezdése után egy héten belül, majd azt követően akkor, amikor az klinikailag indokolt, elektrokardiogram (EKG) vizsgálatot kell végezni. Ha a QTc-távolság a kezelés előtt vagy alatt meghaladja a 480 ms-ot, kardiológiai konzílium javasolt. A dózis átmeneti csökkentésére vagy az adagolás felfüggesztésére lehet szükség.

Az Isturisa alkalmazása előtt minden hypokalaemiát, a hypocalcaemiát vagy a hypomagnesaemiát korrigálni kell, és az elektrolitszinteket a kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

Az Isturisa-t óvatosan kell alkalmazni, és az előny-kockázat arányt körültekintően értékelni kell azoknál a betegeknél, akiknél fennállnak a QT-távolság megnyúlásának kockázati tényezői, mint például:

- a kongenitális hosszú QT-szindróma,
- a jelentős cardiovascularis betegség (beleértve a szívelégtelenséget, a közelmúltban bekövetkezett myocardialis infarktust, az instabil anginát, a tartósan fennálló kamrai tachycardiát, az előrehaladott szívblokkot és a klinikailag jelentős bradyarrhythmiákat is), valamint,
- az azokkal a gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot (lásd 4.5 pont).

Ha az Isturisa-t olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél fennállnak ezek a kockázati tényezők, akkor gyakoribb EKG-monitorozás javasolt.

Corticotrop daganatok növekedése

Meg kell fontolni az oszilodrosztát-kezelés abbahagyását azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés során corticotrop daganat MRI-vel igazoltan invazívvá válik.

Egyidejű alkalmazása erős enziminhibitorokkal és -induktorokkal

Elővigyázatosság és szorosabb monitorozás javasolt az oszilodrosztát-kezelés alatt az olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek elkezdésekor vagy abbahagyásakor, amelyek erősen gátolnak vagy indukálnak többféle enzimet (lásd 4.5 pont), mivel befolyásolhatják az oszilodrosztát expozícióját és nemkívánatos események kockázatát (az expozíció potenciális növekedése miatt) vagy a hatékonyság csökkenését (az expozíció potenciális csökkenése miatt) eredményezhetik.

Fogamzóképes nők

Az Isturisa magzati károsodást okozhat. Az Isturisa-kezelés elkezdése előtt a fogamzóképes nőknél igazolni kell a terhességi állapotot, és ezeket a betegeket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokról, valamint a hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának szükségességéről a kezelés alatt és legalább egy hétig még a kezelés leállítását követően (lásd 4.6 pont).

Nátrium-tartalom

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Potenciális farmakodinámiás kölcsönhatások

Az oszilodrosztát egyidejű alkalmazása más, olyan kezelésekkel, amelyekről ismert, hogy befolyásolják a QT-távolságot, a QT-távolság megnyúlásához vezethet az olyan betegeknél, akiknek ismert szívritmuszavaruk van (lásd 4.4 és 5.1 pont). Egy kimosódási időszak megtartása mérlegelendő olyan készítményekről történő átállítás esetén, amelyekről ismert, hogy befolyásolják a QT-távolságot, mint például a paziretid vagy a ketokonazol.

Más gyógyszereknek az oszilodrosztát farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatásai

Alacsony a klinikai gyógyszerkölsönhatások potenciálja az olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel, amelyek gátolják a transzportereket vagy egyetlen CYP- vagy UGT-enzimet (lásd 5.2 pont).

Erős enzimgátlók

Elővigyázatosság javasolt az oszilodrosztát-kezelés alatt az olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek elkezdésekor vagy abbahagyásakor, amelyek erősen gátolnak többféle enzimet (lásd

4.4 pont).

Erős enziminduktorok

Elővigyázatosság javasolt az oszilodrosztát-kezelés alatt az olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek elkezdésekor vagy abbahagyásakor, amelyek erősen indukálnak többféle enzimet (pl. rifampin) (lásd 4.4 pont).

Az oszilodrosztát egyéb gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatásai

Az oszilodrosztát és fő metabolitja, az M34.5 több enzimet és transzportert is gátolhat és/vagy indukálhat, ezért általános elővigyázatosság javasolt, amikor az oszilodrosztátot szűk terápiás indexű, szenzitív enzim- vagy transzporterszubsztrátokkal egyidejűleg adják. Az interakciókra vonatkozó elérhető adatok összefoglalása az alábbiakban olvasható (lásd még az 5.2 pontban).

Klinikai vizsgálatok

Egy egészséges önkéntesekkel ($n = 20$) végzett vizsgálatban az oszilodrosztát egyetlen 50 mg-os adagjának és egy tesztgyógyszer-koktélnak az alkalmazásakor azt találták, hogy az oszilodrosztát a CYP2D6 és a CYP3A4/5 enyhe inhibitora, a CYP2C19 enyhe, illetve közepesen erős inhibitora, és a CYP1A2 közepesen erős inhibitora.

- CYP2D6 – a görbe alatti terület (AUC) mértani átlagarány 1,5 volt dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát) esetén oszilodrosztáttal együtt adagolva, az önmagában való alkalmazáshoz viszonyítva.
- CYP3A4 – az AUC mértani átlagarány 1,5 volt midazolám (CYP3A4-szubsztrát) esetén oszilodrosztáttal együtt adagolva, az önmagában való alkalmazáshoz viszonyítva.
- CYP2C19 – az AUC mértani átlagarány 1,9 volt omeprazol (CYP2C19-szubsztrát) esetén oszilodrosztáttal együtt adagolva, az önmagában való alkalmazáshoz viszonyítva. Ugyanakkor időfüggő gátlásra utaló *in vitro* jelet vettek észre, amely miatt nem egyértelműek az ismételt adagolás következményei. Az oszilodrosztátot óvatosan kell alkalmazni, amikor szűk terápiás indexű, szenzitív CYP2C19-szubsztrátokkal egyidejűleg adják.
- CYP1A2 – az AUC mértani átlagarány 2,5 volt koffein (CYP1A2-szubsztrát) esetén oszilodrosztáttal együtt adagolva, az önmagában való alkalmazáshoz viszonyítva. Ugyanakkor CYP1A2-indukcióra utaló *in vitro* jelet vettek észre, amely miatt nem egyértelműek az ismételt adagolás következményei. Az oszilodrosztátot óvatosan kell alkalmazni, amikor szűk terápiás indexű, szenzitív CYP1A2-szubsztrátokkal, például teofillinnel és tizanidinnel egyidejűleg adják.

Egy egészséges önkéntesekkel ($n = 24$) végzett vizsgálatban az oszilodrosztátnak (naponta kétszer 30 mg, 7 napig egy 0,03 mg etinil-ösztadiolt és 0,15 mg levonorgesztrelt tartalmazó kombinált orális fogamzásgátló egyidejű alkalmazásának megkezdése előtt, majd utána még 5 napig) nem volt klinikailag jelentős hatása az etinil-ösztadiol AUC-jére és a maximális szérumkoncentráció ($C_{\max}$) értékére (mértani átlagarány: 1,03, illetve 0,88) és a levonorgesztrel AUC-jére (mértani átlagarány: 1,02). A levonorgesztrel $C_{\max}$ -értéke kevéssel a bioegyenértékűség elfogadhatósági tartományán kívül volt (mértani átlagarány: 0,86; 90%-os konfidencia intervallum: 0,737-1,00. Egy hosszabb indukciós periódusnak a hatásait, és egyéb hormonális fogamzásgátlókkal való kölcsönhatást nem vizsgálták (lásd még 4.4 és 4.6 pont).

In vitro adatok

Az oszilodrosztátra és fő metabolitjára, az M34.5-re vonatkozó *in vitro* adatok a CYP1A2, CYP2B6 és CYP3A4/5 esetén indukciós és inhibitoros potenciálra egyaránt, CYP2C19 esetén időfüggő inhibitoros potenciálra, CYP2E1 és UGT1A1 esetén pedig inhibitoros potenciálra utalnak. Nem zárható ki, hogy az oszilodrosztát ezeknek az enzimeknek az esetén befolyásolhatja a szenzitív szubsztrátok expozícióját.

Az oszilodrosztátra és fő metabolitjára, az M34.5-re vonatkozó *in vitro* adatok az OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 és MATE1 esetén inhibitoros potenciálra utalnak. Nem zárható ki, hogy az oszilodrosztát ezeknek a transzportereknek az esetén befolyásolhatja a szenzitív szubsztrátok expozícióját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A preklinikai adatok alapján az oszilodrosztát magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. A fogamzóképes nőknél a kezelés elkezdése előtt egy terhességi teszt javasolt. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó kezelést követően még legalább egy hétig. Ha etinilösztadiol és levonorgesztrel orális kombinációjától eltérő, egyéb hormonális fogamzásgátlókat alkalmaznak, akkor egy további, barrier típusú fogamzásgátló módszer is javasolt (lásd 4.5 pont). Az Isturisa nem alkalmazható olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Terhesség

Az oszilodrosztát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az Isturisa alkalmazása nem javasolt a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az oszilodrosztát/annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Isturisa alkalmazásának ideje alatt és még legalább egy hétig a kezelés után a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Az oszilodrosztát humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek patkányoknál a menstruációs ciklusra gyakorolt hatásokat és csökkent fertilitást mutattak nőstényeknél (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Isturisa kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell a szédülés és a fáradtság lehetőségére (lásd 4.8 pont), és azt kell javasolni, hogy ne vezessenek gépjárművet, vagy ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 210 Cushing-kóros beteget kezeltek oszilodrosztáttal kulcsfontosságú (pivotális) III. fázisú vizsgálatokban.

A pivotális III. fázisú vizsgálatokban (C2301 és C2302) az Isturisa alkalmazásával összefüggésben jelentett leggyakoribb (incidencia $\geq 10\%$) mellékhatás a mellékvese-elégtelenség (lásd 4.4 pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések), fáradtság, oedema, hányás, hányinger, csökkent étvágy, fejfájás, szédülés, hypotensio, arthralgia, myalgia, tachycardia és emelkedett tesztoszteron vérszint volt.

Az Isturisa biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a klinikai vizsgálatokban kezelt összes Cushing-szindróma mindegyik típusa esetén.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások (1. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a

leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

1. táblázat Mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Gyakorisági kategória	Mellékhatás*
Endokrin betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	mellékvese-elégtelenség
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hypokalaemia, csökkent étvágy
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	szédülés, fejfájás
	Gyakori	ájulás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori	tachycardia
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hypotensio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányás, hányinger, hasmenés, hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	bőrkütiés, hirsutismus**, akne**
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	myalgia, arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	fáradtság*, oedema*
	Gyakori	rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	emelkedett tesztoszteronszint a vérben**, emelkedett kortikotropinszint a vérben
	Gyakori	megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon, emelkedett transzamináz-aktivitás*
* Néhány mellékhatás két vagy több, MedDRA preferált szakkifejezés csoportosított szakkifejezését jelenti, amelyeket klinikailag hasonlóknak tartanak. A „mellékvese-elégtelenség” szakkifejezésbe beletartoznak a „glukokortikoid-hiány”, az „akut adrenocorticalis insufficiencia”, a „szteroid megvonási szindróma”, a „csökkent szabad kortizolszint a vizeletben”, „csökkent kortizolszint”. ** Nőbetegeknél figyelték meg.		

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A CYP11B1 oszidrodosztáttal történő gátlása a mellékvese szteroidprekursor-akkumulációjával és a tesztoszteronszint emelkedésével jár. Egy, az oszidrodosztáttal végzett klinikai vizsgálatban az átlagos tesztoszteronszint a nőbetegeknél a kiindulási magas normális szintről a normálérték felső határa feletti értékre növekedett. A kezelés megszakításakor az emelkedések visszatértek a kiindulási szintre. A tesztoszteronszint növekedése a betegek egy alcsoportjában a hirsutismus vagy az akne enyhe, illetve közepesen súlyos eseteivel járt.

A klinikai vizsgálatokban oszidrodosztáttal kezelt, Cushing-kóros betegek egy részénél a normálérték felső határának 10-szeresét meghaladó adrenocorticotrop hormon (ACTH) értékeket figyeltek meg (lásd 5.1 pont), ami a normálérték alsó határa alatti kortizolszintekkel járhat.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez

fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás súlyos hypocortisolismust eredményezhet. A hypocortisolismusra utaló jelek és tünetek közé tartozhat a hányinger, hányás, fáradtság, alacsony vérnyomás, hasi fájdalom, étvágytalanság, szédülés és ájulás.

Feltételezett túlادagolás esetén az Isturisa adását meg kell szakítani, a kortizolszintet ellenőrizni kell, és ha szükséges, kortikoszteroid-pótlást kell kezdeni. Szoros megfigyelés lehet szükséges, beleértve a QT-távolság, a vérnyomás, a vércukorszint, a folyadék- és elektrolit-egyensúly monitorozását, amíg a beteg állapota nem stabilizálódik.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antikortikoszteroidok, ATC kód: H02CA02

Hatásmechanizmus

Az oszilodrosztát egy kortizolszintézis-inhibitor. Hatékonyan gátolja a 11-béta-hidroxilázt (CYP11B1), a kortizol mellékvesében zajló bioszintézisének utolsó lépéséért felelős enzimet.

A CYP11B1 gátlása a prekursorok, például a 11-dezoxikortizol akkumulációjával, és a mellékvesékben zajló bioszintézis, köztük az androgének bioszintézisének felgyorsulásával jár. Cushing-kórban a plazma kortizolkoncentráció esése egy feedback-mechanizmuson keresztül, ami felgyorsítja a szteroid bioszintézist, szintén stimulálja az ACTH-szekréciót (lásd 4.8 pont).

Farmakodinámiás hatások

Egy, az oszilodrosztáttal végzett, a QT-távolság részletes értékelésére irányuló vizsgálatban (n = 86 férfi és nő egészséges önkéntes) a maximális QTcF-távolság időtartamában a placebohoz viszonyított különbség 1,73 ms volt (90%-os CI: 0,15 – 3,31) a 10 mg-os dózis mellett, és 25,38 ms volt (90%-os CI: 23,53 – 27,22) a 150 mg-os szupraterápiás dózis mellett. Az eredmények interpolálása alapján a 30 mg-os, legmagasabb javasolt adag mellett az átlagos maximális megnyúlást +5,3 ms-ra becsülték.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az oszilodrosztát hatásosságát és biztonságosságát endogén Cushing-szindrómában szenvedő felnőtt betegeknek értékelték két, III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban (C2301 és C2302-vizsgálat).

A C2301 randomizált megvonásos vizsgálat volt, míg a C2302 az oszilodrosztát és a placebo kettős vak, randomizált vizsgálata volt.

A C2301-vizsgálat

A C2301-vizsgálat egy 26 hetes, nyílt elrendezésű, egykaros oszilodrosztát-kezelési időszakból állt, amit egy 8 hetes, kettős vak, randomizált, megvonásos időszak követett, amelyben a betegeket 1 : 1 arányban randomizálták oszilodrosztátra vagy placebo-ra, amit egy 14 hetes nyílt elrendezésű oszilodrosztát-kezelés követett. Az oszilodrosztát-kezelésre klinikailag továbbra is jól reagáló betegek hosszú távú kiterjesztéses szakaszban folytathatták részvételüket, amíg az utolsó beteg részvételi ideje is elérte a 72. hetet, a további hatásossági és biztonságossági adatok gyűjtése érdekében.

Az alkalmassági kritériumok közé tartozott a Cushing-kór (a túlzott mennyiségű adrenokortikotrop hormon hypophysis eredetének igazolásával) és az, hogy a szűréskor az átlagos szabad kortizolszint a vizeletben (mUFC, három 24 órás vizeletgyűjtésből) magasabb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese.

Összesen 137 felnőtt beteget vontak be a vizsgálatba. A betegek átlagos életkora 41,2 év volt, és többségük (77%) nő volt. Hét beteg 65 éves és idősebb volt. A korábbi kezelések közé tartozott a hypophysis műtét a betegek 88%-ánál, és a korábbi gyógyszeres kezelés a betegek 75%-ánál. A kiindulási átlagos mUFC-szint 1006,0 nmol/24 óra (a normálérték felső határának hétszerese), a medián mUFC-szint pedig 476,4 nmol/24 óra volt (a normálérték felső határának háromszorosa) (a normálérték felső határa: 138 nmol/24 óra). A vizsgálat megkezdésekor a kísérőbetegségek közé tartozott a hipertónia (a betegek 67,9%-ánál), elhízás (29,9%), diabetes mellitus (21,9%) és osteoporosis (27,7%).

A betegek naponta kétszer 2 mg oszilodrosztátot kaptak kezdő dózisként, és az adagot az egyéni válaszreakció és tolerabilitás alapján lehetett emelni az első 12 hetes időszak alatt. Azokat a betegeket, akinél a következő 12 hét alatt nem emelték tovább a dózist, és akiknél a 24. héten az átlagos szabad kortizolszint a vizeletben nem volt magasabb, mint a normálérték felső határa, a 26. héten 1:1 arányban randomizálták, és vagy oszilodrosztátot, vagy annak megfelelő placebót kaptak 8 hétig (kettős vak, randomizált, megvonásos időszak), amit egy nyílt elrendezésű oszilodrosztát periódus követett a vizsgálat hátralevő részében. A 26. héten 71 beteget randomizáltak 1 : 1 arányban, hogy folytassák az oszilodrosztát-kezelést (n = 36), vagy váltsanak placebóra (n = 35). Azok a betegek, akik a 24. héten nem voltak alkalmasak a randomizálásra (n = 47), folytatták a nyílt elrendezésű oszilodrosztát-kezelést. Tizenkilenc beteg a 26. hét előtt abbahagyta a kezelést. 113 beteg fejezte be a 48. hetet, és 106 beteg lépett be a kiterjesztés szakaszba. További 8 beteg hagyta abba a kezelést a 48. és a 72. hét között.

Az elsődleges cél a teljes reszponderek arányának összehasonlítása volt a 34. héten (a 8 hetes randomizált, megvonásos időszak végén) az aktív kezelés folytatására és a placebóra randomizált betegek között. Az elsődleges végpont esetén a teljes válaszreakció a definíció szerint az $mUFC\text{-érték} \leq \text{a normálérték felső határa}$ a 34. héten. Azokat a betegeket, akiknek az adagját a randomizált megvonásos időszak alatt megemelték, vagy akik abbahagyták a kezelést, kezelésre nem reagálóknak tekintették. A legfontosabb másodlagos végpont a teljes válaszadási arány értékelése volt a 24. héten. Azokat a betegeket, akiknek az adagját a 12. és a 24. hét között megemelték, és azokat a betegeket, akiknek nem volt valid mUFC eredményük a 24. héten, a legfontosabb másodlagos végpont tekintetében kezelésre nem reagálóknak számították.

Eredmények

A C2301-vizsgálat teljesítette az elsődleges és a legfontosabb másodlagos végpontját is (2. táblázat).

A medián mUFC-szint a 12. héten 62,5 nmol/24 órára (-84,1%-os változás a kiindulási értékhez képest, n = 125), a 24. héten 75,5 nmol/24 órára (-82,3%, n = 125), és a 48. héten 63,3 nmol/24 órára (-87,9%, n = 108) csökkent, valamint 64 nmol/24 órára (-86,6%, n = 96) a 72. héten.

Az első normál mUFC-szint medián elérési ideje, a vizsgálatban alkalmazott dózis-eszkaláció mellett, 41 nap volt.

2. táblázat Legfontosabb eredmények: III. fázisú vizsgálat a Cushing-kóros betegeknél (C2301-vizsgálat)

	Oszilodrosztát n = 36	Placebo n = 34	
Elsődleges végpont: A kezelésre reagálók aránya a randomizált, megvonásos időszak végén (34. hét) n (%) (95%-os CI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Válaszadási arány különbség (esélyhányados): oszilodrosztát vs. placebo	13,7 (3,7; 53,4) 2 oldalas p-érték < 0,001		
			Összes beteg N = 137
Másodlagos végpontok			
Legfontosabb másodlagos végpont: Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a 24. héten a mUFC ≤ ULN, és akiknél nem emelték a dózist a 12. hét után (95%-os CI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Teljes mUFC válaszadási arány (mUFC ≤ ULN) a 48. héten (95%-os CI)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Teljes mUFC válaszadási arány (mUFC ≤ ULN) a 72. héten (95%-os CI)			86 (62,8%) (54,1;70,9)
mUFC: átlagos szabad kortizolszint a vizeletben; ULN: a normálérték felső határa; CI: konfidencia intervallum; válaszreakció: mUFC < ULN.			

A cardiovascularis és a metabolikus paraméterek javulását észlelték (3. táblázat), és a rendelkezésre álló mérésekkel bíró betegek 85,6%-ánál a Cushing-kór legalább egy fizikális jellegzetességének javulását figyelték meg a 48. héten. Hosszabb utánpótlás esetén a cardiovascularis és metabolikus paraméterek, valamint a Cushing-kór fizikális jellemzői nem változtak.

3. táblázat: Cardiovascularis és metabolikus paraméterek

	A vizsgálat megkezdésekor	24. hét	48. hét
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Testtömeg (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Derékkörfogat (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Az oszilodrosztát-kezelés a beteg által jelentett eredmények javulását is eredményezte. A kiindulási értékhez viszonyított, a megállapított minimális fontos különbségnél nagyobb javulást észlelték a Cushing-kór életminőségi (összpontszám, fizikális problémák alskála és pszichoszociális problémák alskála), az EQ-5D (Euro-Quality of Life 5 Dimensions) felhasználási index- és a BDI-II- (depresszió) pontszámokban. Az átlagos Cushing-kór életminőségi összpontszám a kiindulási 42,2-ről a 48. hétre 58,2-re javult (+14,0; +52,3%-os változás a kiindulási értékhez képest). Az alapszakaszban megfigyelt javulás a kiterjesztés szakaszban is fennmaradt.

A C2302-vizsgálat

A C2302-vizsgálatban kettős vak, placebokontrollos elrendezést alkalmaztak 74 Cushing-kórban (Cushing's disease) szenvedő felnőtt betegnél (akik közül 73-at kezeltek). A vizsgálat 12 hetes kettős vak, placebokontrollos alapszakaszból állt, amit egy 36 hetes nyílt elrendezésű oszilodrosztát-kezelés követett. Az alkalmassági kritériumok közé tartozott az, hogy a szűrőkor az átlagos szabad kortizolszint a vizeletben ((mUFC), három 24 órás vizeletgyűjtésből) magasabb, mint a normálérték felső határának (ULN=138 nmol/24h) 1,3-szorosa, valamint a túlzott mennyiségű ACTH eredetének igazolása.

A bevont betegek átlagos életkora 41,2 év volt, és 84%-uk nő volt. A betegek 87,7%-a a vizsgálatba való belépést megelőzően műtéten esett át, 12,3%-uk pedig a vizsgálat megkezdése előtt sugárkezelésben részesült. A bevont betegek kórtörténetében a következő fontosabb társbetegségek szerepeltek: hypertonia (61,6%), obesitas (13,7%), diabetes mellitus (16,4%) és osteoporosis (26,0%). A kiindulási mUFC-szint mediánja 340,3 nmol/24h ($2,5 \times \text{ULN}$), átlaga pedig 431,7 nmol/24h ($3 \times \text{ULN}$) volt.

A vizsgálat megkezdésekor a betegeket 2:1 arányban randomizálták a napi kétszeri 2 mg oszilodrosztát-kezelésre vagy a megfelelő placebo-ra; az adagot 3 hetes időközönként fokozatosan lehetett növelni, egészen napi kétszeri 20 mg-ig. A 12 hetes kettős vak randomizált időszak végén minden beteg nyílt elrendezésű oszilodrosztát-kezelést kapott. A kezdő adag napi kétszeri 2 mg volt. A 12 hetes kettős vak, randomizált, placebokontrollos szakasz során napi kétszer <2 mg dózist kapó betegek – a kezeléstől függetlenül – az 1. periódus utolsó adagjával folytatták a kezelést.

A vizsgálat elsődleges célja a teljes reszponderek ($\text{mUFC} \leq \text{ULN}$) arányának összehasonlítása a 12 hetes placebokontrollos időszak végén az oszilodrosztát-kezelésre és a placebo-ra randomizált betegek között. Azokat a betegeket, akik abbahagyták a randomizált kezelést, vagy akik abbahagyták a vizsgálatot a placebokontrollos időszak alatt, nem reagálóknak tekintették. A legfontosabb másodlagos cél a teljes reszponderek arányának értékelése volt a 36. héten ($\text{mUFC} \leq \text{ULN}$) az oszilodrosztátot kapó betegek körében, mindkét karon együttvéve. A dóziscsökkentések és a kezelés biztonságossági okokból történő átmeneti megszakításai nem zárták ki, hogy a betegek a legfontosabb másodlagos végpont szempontjából teljes reszpondereknek minősüljenek.

Eredmények

A C2302-vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont (a teljes reszponderek aránya a 12 hetes placebokontrollos időszak végén) elérésre került.

4. táblázat Az elsődleges végpont eredményei – III. fázisú vizsgálat (C2302)

	Oszilodrosztát n=48	Placebo n=25	
Elsődleges végpont: Teljes válaszarány (CRR) a 12 hetes, placebokontrollos időszak végén (95%-os CI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Válaszadási arány különbség (esélyhányados): oszilodrosztát vs. placebo	43,4 (7,1; 343,2) 2 oldalas p-érték <0,0001		
Másodlagos végpontok			Összes beteg N=73
Legfontosabb másodlagos végpont: A teljes reszponderek aránya a 36 hetes oszilodrosztát-kezelést követően mindkét karon együttvéve (95%-os CI)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
mUFC: az átlagos vizelet szabad kortizolszint; ULN: a normálérték felső határa; CI: konfidencia-intervallum; válaszreakció: mUFC ≤ ULN.			

Összességében az mUFC következetesen csökkent az oszilodrosztát-kezelés ideje alatt. Az oszilodrosztáttal kezelt betegeknel a medián mUFC a kiindulási 342,2 nmol/24h-ról ($2,5 \times \text{ULN}$) 49,2 nmol/24h-ra csökkent ($0,4 \times \text{ULN}$; változás a kiindulási értékhez képest: -83,6%) 12 hét után, míg a placebót kapó betegeknel a medián mUFC a kiindulási 297,6 nmol/24h-ról ($2,2 \times \text{ULN}$) 305,5 nmol/24h-ra változott ($2,2 \times \text{ULN}$; változás a kiindulási értékhez képest: +4,5%).

A vizsgálatban alkalmazott dózis-eszkalációval az első normál mUFC-szint medián elérési ideje 35 nap volt az oszilodrosztáttal kezelt betegeknel.

Az oszilodrosztát-kezelés javította a Cushing-kórral összefüggő cardiovascularis vonatkozású klinikai és metabolikus paramétereket (pl. Éhomi glükóz, szisztolés vérnyomás (SBP), diasztolés vérnyomás

(DBP), testtömeg és derékkörfogat). E paraméterek javulása már a placebokontrollos időszak végén (12. hét) megfigyelhető volt, és a nyílt kezelési időszak alatt (12-48. hét) is fennmaradt.

A placebokontrollos időszak alatt az oszilodrosztát-karon több betegnél volt megfigyelhető a Cushing-kór fizikai jellemzőinek javulása a placebo-karhoz képest. Kivételt képezett a facialis rubor, a striák és a proximális izomatrófia.

A Cushing-szindróma egyéb okai

Az oszilodrosztát hatásosságát 9 felnőtt japán betegnél is vizsgálták, akiknél a Cushing-szindrómának egyéb okai voltak (mellékvese adenoma, ectopiás kortikotropin szindróma és ACTH-dependens macronodularis mellékvese hyperplasia; C1201-vizsgálat). A 12. héten (elsődleges végpont) teljes válaszreakciót ($mUFC \leq ULN$) 6 betegnél (66,7%) figyeltek meg, és további egy betegnél (11,1%) részleges válaszreakciót (az $mUFC$ legalább 50%-kal csökkent) észleltek. A vizsgálatban alkalmazott medián átlagos dózis 2,6 mg/nap volt (szélső értékek: 1,3–7,5 mg/nap). A kezelés átlagos időtartama ebben a vizsgálatban 24 hét volt, és a hosszan tartó expozíció korlátozott volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az oszilodrosztát vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően mellékvesekéreg-hiperfunkcióban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az oszilodrosztát egy nagymértékben szolubilis, nagymértékben permeábilis vegyület (biofarmáciai osztályozási rendszer I. osztály). Gyorsan felszívódik ($t_{max} \sim 1$ óra), és embereknél az orális abszorpció várhatóan közel teljes. A dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napra kerül elérésre.

Étellel együtt történő egyidejű alkalmazása nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben az abszorpciót. Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban ($n = 20$) egyszeri 30 mg-os oszilodrosztát adag magas zsírtartalmú étellel együtt történő adása az AUC 11%-os, és a C_{max} 21%-os, mérsékelt csökkenését eredményezte, és a medián t_{max} 1 órától 2,5 órára nyúlt.

A klinikai vizsgálatokban nem észleltek klinikailag jelentős akkumulációt. A 2–30 mg-os dózistartományban a becsült akkumulációs arány 1,3 volt.

Eloszlás

Az oszilodrosztát medián látszólagos eloszlási térfogata (V_z/F) megközelítőleg 100 liter. Az oszilodrosztát és fő metabolitjának, az M34.5-nek a fehérjekötődése alacsony (kevesebb mint 40%), és nem függ a koncentrációtól. Az oszilodrosztát vér- és plazmakoncentráció aránya 0,85.

Az oszilodrosztát nem szubsztrátja az OATP1B1 vagy az OATP1B3 transzporternek.

Biotranszformáció

Egy egészséges vizsgálati alanyokkal végzett humán felszívódás, eloszlás, metabolizmus és kiválasztódás (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion – ADME) vizsgálatban egy egyszeri 50 mg-os [^{14}C]-oszilodrosztát adag adása után a metabolizmust tartották az oszilodrosztát legfontosabb clearance-útvonalának, mivel az adag $\sim 80\%$ -a metabolitok formájában választódott ki. A plazmában lévő három fő metabolit (M34.5, M16.5 és M24.9) a dózis sorrendben 51%-át, 9%-át és 7%-át teszi ki. Az M34.5-nek és az M24.9-nek hosszabb a felezési ideje, mint az oszilodrosztáté, és a napi kétszeri adagolás mellett némi akkumuláció várható. Az oszilodrosztát csökkenő arányú

részvétele a radioaktivitásnak az adagolást követően eltelt idő görbe alatti területével, szoros összefüggést mutatott az M34.5 részvételének megfelelő arányú növekedésével.

A vizeletben tizenhárom metabolitot jellemeztek, ezek közül a három fő metabolit az M16.5, az M22 (egy M34.5 glükuronid) és az M24.9, amelyek sorrendben a dózis 17%-át, 13%-át és 11%-át teszik ki. A vizeletben lévő fő metabolit, az M16.5 (direkt N-glükuronid) képződését az UGT1A4, 2B7 és 2B10 katalizálta. A dózis kevesebb mint 1%-a választódott ki M34.5 (dioxigenált oszilodrosztát) formájában a vizeletben, de a dózis 13%-át azonosították M22-ként (M34.5-glükuronid). Az M34.5 képződését nem CYP-enzimek mediálták.

Többféle CYP-enzim és UDP-glükuronil-transzferáz vesz részt az oszilodrosztát metabolizmusában, és egyetlen enzim sem járul hozzá 25%-nál nagyobb mértékben a teljes clearance-hez. Az oszilodrosztát metabolizmusában érintett fő CYP-enzimek a CYP3A4, a 2B6 és a 2D6. Kimutatták, hogy a CYP-enzimek összesen 26%-ban, az UGT-enzimek összesen 19%-ban, a nem CYP- és nem UGT-mediált metabolizmus pedig ~50%-ban járult hozzá a teljes clearance-hez. Emellett az oszilodrosztát *in vitro* magas intrinsic permeabilitást, alacsony efflux arányt, és az inhibitorok efflux arányra gyakorolt mérsékelt hatását mutatta. Ez arra utal, hogy alacsony a klinikai gyógyszerköcsönhatások potenciálja az olyan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel, amelyek gátolják a transzportereket vagy egy CYP- vagy UGT-enzimet.

Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a metabolitok nem járulnak hozzá az oszilodrosztát farmakológiai hatásához.

Elimináció

Az oszilodrosztát eliminációs felezési ideje megközelítőleg 4 óra.

Egy ADME-vizsgálatban az oszilodrosztát radioaktív adagjának többsége (91%) a vizeletben eliminálódott, és csak kis mennyiség eliminálódott a székletben (a dózis 1,6%-a). A dózis alacsony százalékaránya eliminálódott a vizeletben változatlan oszilodrosztát formájában (5,2%), ami arra utal, hogy embereknél a metabolizmus a fő clearance-útvonala.

Linearitás/nem-linearitás

Az expozíció (AUC_{inf} és C_{max}) a terápiás dózistartományban a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekedett.

Gyógyszerek közti kölcsönhatások (lásd még a 4.5 pontban)

In vitro adatok alapján sem az oszilodrosztát, sem fő metabolitja, az M34.5 nem gátolja a következő enzimeket és transzportereket klinikailag releváns koncentrációkban: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 és MATE2-K. Az M34.5 expozícióját még nem határozták meg ismételt adagolást követően, ezért az M34.5-re vonatkozó *in vitro* gyógyszerek közti kölcsönhatási eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Egy I. fázisú vizsgálatban 33, különböző fokú májfunkciójú vizsgálati alanynál egyszeri 30 mg-os adag oszilodrosztát adása esetén az AUC_{inf} 1,4-szer magasabb volt a közepes mértékű (Child-Pugh B stádium) és 2,7-szer magasabb volt súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodású kohorszban. A C_{max} 15%-kal és 20%-kal alacsonyabb a közepesen súlyos és a súlyos kohorszban. A terminális felezési idő 9,3 órára növekedett a közepesen súlyos és 19,5 órára a súlyos kohorszban. Az enyhe májkárosodás (Child-Pugh A stádium) semmilyen jelentős mértékben nem befolyásolta az expozíciót. A májkárosodás mértéke nem befolyásolta az abszorpciós arányt.

Vesekárosodás

Tizenöt különböző fokú vesekárosodásban szenvedő beteg egyszeri 30 mg-os adag oszilodrosztáttal végzett I. fázisú vizsgálatában hasonló szisztémás expozíciót észleltek a súlyosan beszűkült veseműködésű, a végstádiumú vesebetegségben szenvedő és az egészséges veseműködésű betegeknél.

Rassz/etnikai hovatartozás és testtömeg

A relatív biohasznosulás megközelítőleg 20%-kal magasabb volt az ázsiai betegeknél, mint más etnikai hovatartozás esetén. Nem mutatták ki, hogy a testtömeg jelentős meghatározó tényező lenne ebben a különbségben.

Életkor és nem

Felnőtteknél az életkornak és a nemi hovatartozásnak nem volt jelentős hatása az oszilodrosztát expozíciójára. A klinikai vizsgálatokban az idős betegek száma korlátozott volt (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Az egerekkel, patkányokkal és kutyákkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a központi idegrendszer, a máj, a női szaporítószervek és a mellékvese volt az elsődleges célszerv. Egy hosszan tartó (26 és 39 hetes) vizsgálatban a májra, a szaporítószervekre és a mellékvesére gyakorolt hatások tekintetében a mellékhatást még nem okozó szint az AUC alapján a legalább négyszeres humán klinikai expozíció volt. Patkányoknál, egereknél és kutyánál központi idegrendszeri eltéréseket (agresszió, fokozott tapintásérzést vagy csökkent aktivitást) észleltek. A központi idegrendszeri hatások esetén a mellékhatást még nem okozó szint (*no observed adverse effect level* – NOAEL) a legérzékenyebb fajok alapján megközelítőleg 2-szerese volt a humán szabad C_{max} -nak.

Karcinogenitás és mutagenitás

Az *in vitro* bakteriális rendszereken és az *in vitro* és *in vivo* emlős rendszereken metabolikus aktivációval és anélkül végzett genotoxicitási vizsgálatok embereknél nem jeleztek jelentős kockázatot. Patkányokkal és egerekkel végzett karcinogenitási vizsgálatokban a hepatocellularis adenoma/carcinoma (a hímeknél alacsonyabb dózisok mellett, mint nőstényeknél) emelkedett előfordulási gyakoriságát és a pajzsmirigy follicularis adenoma/carcinoma daganatos elváltozásait észlelték. Az észlelt eltérések valószínűleg rágcélóspecifikusak, és emberek esetén nem tartják relevánsnak.

Fertilitás és reprodukció toxicitása

Nyulakkal és patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok az anyára toxikus dózisok mellett embriotoxicitást, foetotoxicitást (fokozott reszorpciót és csökkent foetalis életképességet, csökkent foetalis testtömeget, külső malformatiókat és visceralis és skeletalis variációkat) és teratogenitást igazoltak. Egy pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a mellékhatást még nem okozó szint a humán expozíció (AUC) 10-szerese volt, és egy patkányokkal végzett fertilitási és korai embrionális fejlődési vizsgálatban a humán expozíció (AUC) 8–73-szorosa volt. A nyulakkal végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatban az anyai és a foetalis, mellékhatást még nem okozó szint 0,6-szerese volt a humán expozíciónak (AUC).

Juvenilis toxicitás

A fiatal patkányokkal végzett toxicitási vizsgálatokban észlelt eltérések nagyrészt konzisztensek voltak a felnőtt patkányokkal végzett vizsgálatokban észleltekkel. Nagy dózisok mellett késleltetett szexuális érést észleltek, ami egy 6 hetes regenerációs időszak után már nem volt hatással az általános reprodukció teljesítményre vagy paraméterekre. Nem voltak a hosszú csontok növekedésére vagy a viselkedési mintázatra gyakorolt hatások.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
mannit
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát
vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum

1 mg tabletta

sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

5 mg tabletta

sárga vas-oxid (E172)

10 mg tabletta

sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 db filmtablettát tartalmazó Al/Al buboréksomagolás.
60 db filmtablettát tartalmazó csomagolás (6 darab 10 tablettás buboréksomagolás).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Isturisa 1 mg filmtabletta

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmtabletta

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmtabletta

EU/1/19/1407/003

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. január 09.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. október 07.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Isturisa 1 mg filmtabletta
oszilodrosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg oszilodrosztátot tartalmaz (foszfát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1407/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Isturisa 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Isturisa 1 mg tableta
oszilodrosztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Recordati Rare Diseases

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Isturisa 5 mg filmtabletta
oszilodrosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg oszilodrosztátot tartalmaz (foszfát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1407/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Isturisa 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Isturisa 5 mg tabletta
oszilodrosztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Recordati Rare Diseases

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Isturisa 10 mg filmdoboz
oszilodrosztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg oszilodrosztátot tartalmaz (foszfát formájában) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

60 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1407/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Isturisa 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Isturisa 10 mg tabletta
oszilodrosztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Recordati Rare Diseases

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Isturisa 1 mg filmtabletta
Isturisa 5 mg filmtabletta
Isturisa 10 mg filmtabletta
oszilodrosztát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Isturisa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Isturisa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Isturisa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Isturisa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Isturisa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Isturisa?

Az Isturisa egy oszilodrosztát nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Isturisa?

Az Isturisa-t felnőtteknél az endogén Cushing-szindróma kezelésére alkalmazzák, ami egy olyan betegség, amelyben a szervezet túl sok, kortizolnak nevezett hormont termel. A túl sok kortizol különböző tünetekhez vezethet, mint például a testtömeg-növekedés (különösen a derék körül), a holdvilág arc, a könnyen kialakuló véraláfutás, a szabálytalan havivérzés, a fokozott szőrnövekedés a testen és az arcon, és az általános gyengeségérzés, fáradtság vagy rossz közérzet.

Hogyan hat az Isturisa?

Az Isturisa gátolja azt a fő enzimet, ami a mellékvesékben a kortizolt készíti. Ennek hatására csökken a kortizol túltermelődése, és javulnak az endogén Cushing-szindróma tünetei.

2. Tudnivalók az Isturisa szedése előtt

Ne szedje az Isturisa-t

- ha allergiás az oszilodrosztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Isturisa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Amennyiben az alábbiak bármelyike érvényes Önre, az Isturisa szedése előtt mondja el kezelőorvosának:

- ha Önnek szívbetegsége vagy szívritmuszavara van, mint például a szabálytalan szívverés, beleértve egy hosszú QT-szindrómának nevezett betegséget is (a QT-távolság megnyúlása);
- ha Önnek májbetegsége van, lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Isturisa

adagját.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, az Isturisa-kezelés alatt ezek közül a tünetek közül kettő vagy több jelentkezik. Ez arra utalhat, hogy Önnek mellékvese-elégtelensége (alacsony kortizolszint) van:

- gyengeség;
- szédülés;
- fáradtság;
- étvágytalanság;
- hányinger;
- hányás.

Az Isturisa-kezelés abbahagyása után ezek a tünetek hónapokig fennállhatnak. Vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával, mivel további megfigyelésre és/vagy kezelésre lehet szüksége.

A kezelés előtti és alatti vizsgálatok

Kezelőorvosa a kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeresen vér- és/vagy vizeletvizsgálatokat fog végeztetni Önnél. Ez azért szükséges, hogy kimutasson minden lehetséges eltérést az Ön magnézium-, kalcium- és káliumszintjében, és azért is, hogy mérje a kortizolszintjét. Az eredményektől függően lehet, hogy kezelőorvosa változtat az Ön adagján.

Ennek a gyógyszernek lehet a szív működésére gyakorolt, nem kívánt hatása (úgynevezett QT-megnyúlás). Ezért kezelőorvosa a kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt egy elektrokardiogram (EKG) készítésével ellenőrizni fogja ezt a hatást is.

Ha az Ön Cushing-szindrómáját az agyalapi mirigy jóindulatú daganata (adenómája) váltotta ki és egy agyalapi képkalkító vizsgálattal azt veszik észre, hogy az adenóma áttért a környező területekre, kezelőorvosa megfontolhatja a kezelés leállítását.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem javasolt 18 évesnél fiatalabb betegeknek. Ennek az az oka, hogy ezekről a betegekről kevés a vizsgálati adat.

Egyéb gyógyszerek és az Isturisa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbi gyógyszerek bármelyikét:

- olyan gyógyszer, amelyeknek a szív működésére gyakorolt, nem kívánt hatása lehet (úgynevezett QT-megnyúlás). Ezek közé tartoznak rendellenes szívritmus esetén alkalmazott gyógyszerek, például a kinidin, a szotalol és az amiodaron; allergiában alkalmazott gyógyszerek (antihisztaminok); antidepresszánsok, például az amitriptilin és mentális egészségügyi zavarokban alkalmazott gyógyszerek (antipszichotikumok); antibiotikumok, a következő típusokat is beleértve: makrolidok, fluorokinolonok vagy imidazol; valamint Cushing-kór ellen alkalmazott egyéb gyógyszerek (pazireotid, ketokonazol).
- teofilin (légszési zavarok kezelésére alkalmazzák) vagy tizanidin (izomfájdalom és/vagy izomgörcsök kezelésére alkalmazzák).

Terhesség és szoptatás

Ez a gyógyszer nem alkalmazható terhesség vagy szoptatás során, hacsak kezelőorvosa másként nem javasolta Önnek. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlás

Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább egy hétig. Az Isturisa szedésének elkezdése előtt kérdezze meg kezelőorvosát a fogamzásgátlás szükségességéről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Isturisa-kezelés alatt szédülés és fáradtság jelentkezhet. Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen

gépeket, ha Önnél ezek a tünetek jelentkeznek.

Az Isturisa nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Isturisa-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A szokásos kezdő adag naponta kétszer két darab, 1 mg-os tablettát (körülbelül 12 óránként). Az ázsiai származású betegeknél és a májbetegségben szenvedő betegeknél alacsonyabb kezdő adag lehet szükséges (naponta kétszer egy darab, 1 mg-os tablettát).

A kezelés elkezdése után előfordulhat, hogy kezelőorvosa megváltoztatja az Ön gyógyszere adagját. Ez attól függ majd, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre. A javasolt legmagasabb adag naponta kétszer 30 mg.

Az Isturisa filmtablettákat szájon át kell bevenni, és bevehetők étellel vagy anélkül is.

Ha az előírtnál több Isturisa-t vett be

Ha az előírtnál több Isturisa-t vett be, és rosszul érzi magát (például gyengeséget, szédülést, fáradtságot vagy hányingert érez, vagy hányania kell), vagy ha valaki más véletlenül beveszi az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon tanácsért egy orvoshoz vagy kórházhoz! Gyógyszeres kezelésre lehet szükség.

Ha elfelejtette bevenni az Isturisa-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ehelyett várja meg a következő adag idejét, majd vegye azt be a szokásos időpontban.

Ha idő előtt abbahagyja az Isturisa szedését

Ne hagyja abba az Isturisa szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ha abbahagyja az Isturisa-kezelést, akkor a tünetei visszatérhetnek.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Kérjük, különösen figyeljen a következőkre:

- Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha Ön szívbetegséget vagy szívritmuszavart észlel, mint amilyen például a szapora és szabálytalan szívverés még akkor is, amikor Ön nyugalomban van, heves szívdobogásérzés, eszméletvesztés vagy ájulás (ez egy QT-megnyúlásnak nevezett állapot jele lehet, ami egy olyan mellékhatás, ami 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a tünetek közül kettő vagy több jelentkezik Önnél: gyengeség, szédülés, fáradtság, étvágytalanság, hányinger, hányás. Ez arra utalhat, hogy Önnél mellékvese-elégtelensége (alacsony kortizolszint) van, ami egy olyan mellékhatás, ami 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet. A mellékvese-elégtelenség akkor jelentkezik, amikor az Isturisa túlságosan lecsökkenti a kortizol mennyiségét. Ez nagyobb valószínűséggel fordul elő a fokozott stresszel járó időszakok alatt. Kezelőorvosa megfelelő hormontartalmú gyógyszerekkel vagy az Isturisa adagjának módosításával korrigálni fogja ezt.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- alacsony kortizolszint (mellékvese-elégtelenség);
- hányás;
- hányinger;
- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- fáradtság;
- vizenyőhöz (ödéma) vezető folyadék-felhalmozódás, különösen a bokáinál;
- kóros vérvizsgálati eredmények (emelkedett tesztoszteronszint, emelkedett adrenokortikotróp hormon- (ACTH-nak is nevezik) szint, alacsony káliumszint);
- csökkent étvágy;
- szédülés;
- gyors szívverés (tahikardia);
- mialgia (izomfájdalom)
- artralgia (ízületi fájdalom)
- fejfájás;
- bőrkirritás;
- alacsony vérnyomás
- fokozott szőrnövekedés a testen vagy az arcon (hirsutizmus);
- faggyúmirigy-gyulladás (akne).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- általános rossz közérzet;
- a máj működését jelző vizsgálatok kóros eredményei;
- ájulás;
- a szív rendellenes elektromos aktivitása, amely befolyásolja a szívritmust.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Isturisa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Isturisa?

- A készítmény hatóanyaga az oszilodrosztát. 1 mg oszilodrosztátot, 5 mg oszilodrosztátot vagy 10 mg oszilodrosztátot tartalmaz filmtablettánként.

- Egyéb összetevők:
 - A tablettamagban: mikrokristályos cellulóz, mannit, kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont „Az Isturisa nátriumot tartalmaz”), magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.
 - A filmbevonatban: hipromellóz, titán-dioxid (E171), vas-oxidok (E172, lásd alább), makrogol és talkum.
 - Az Isturisa 1 mg filmtabletta sárga vas-oxidot és vörös vas-oxidot tartalmaz.
 - Az Isturisa 5 mg filmtabletta sárga vas-oxidot tartalmaz.
 - Az Isturisa 10 mg filmtabletta sárga vas-oxidot, vörös vas-oxidot és fekete vas-oxidot tartalmaz.

Milyen az Isturisa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Isturisa 60 db filmtablettát tartalmazó csomagolásban kapható.

Az 1 mg-os tabletták halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború tabletták törővonal nélkül, egyik oldalukon „1” mélynyomással. Átmérője megközelítőleg 6,1 mm.

Az 5 mg-os tabletták sárga, kerek, mindkét oldalán domború tabletták törővonal nélkül, egyik oldalukon „5” mélynyomással. Átmérője megközelítőleg 7,1 mm.

A 10 mg-os tabletták halvány narancssárgás barna, kerek, mindkét oldalán domború tabletták törővonal nélkül, egyik oldalukon „10” mélynyomással. Átmérője megközelítőleg 9,1 mm.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó:

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

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

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

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

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

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

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

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

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

Nederland
Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

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

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

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

Portugal
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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.