

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Isturisa 1 mg filmuhúðaðar töflur
Isturisa 5 mg filmuhúðaðar töflur
Isturisa 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Isturisa 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur osilodrostat fosfat sem samsvarar 1 mg af osilodrostat.

Isturisa 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur osilodrostat fosfat sem samsvarar 5 mg af osilodrostat.

Isturisa 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur osilodrostat fosfat sem samsvarar 10 mg af osilodrostat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Isturisa 1 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgular, kringlóttar, tvíkúptar töflur með sniðbrún, án deiliskoru, þrykktar með „1“ á annarri hliðinni. Þvermálið er um það bil 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, kringlóttar, tvíkúptar töflur með sniðbrún, án deiliskoru, þrykktar með „5“ á annarri hliðinni. Þvermálið er um það bil 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmuhúðaðar töflur

Fölapfelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar töflur með sniðbrún, án deiliskoru, þrykktar með „10“ á annarri hliðinni. Þvermálið er um það bil 9,1 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Isturisa er ætlað til meðferðar við innrænu Cushings heilkenni hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin og framkvæmd undir eftirliti læknis sem er með reynslu af innkirtla- eða lyflækningum og hefur aðgang að viðeigandi aðbúnaði til þess að fylgjast með lífefnafræðilegri svörun þar sem skammtar þurfa að vera aðlagðir til þess að mæta meðferðarþörfum sjúklingsins sem byggist á því að ná eðlilegum kortisólgildum.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 2 mg af osilodrostati tvisvar á sólarhring. Fyrir sjúklinga af asískum uppruna er mælt með því að minnka upphafsskammtinn í 1 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Skammtinn má stilla jafnt og þétt (upphaflega með skammtahækkunum upp á 1 eða 2 mg) á grundvelli svörunar einstaklingins og þoli, með það að markmiði að ná eðlilegum kortisólgildum. Mælt er með því að fylgst sé með kortisólgildum (t.d. 24 klst. frítt kortisól í þvagi, kortisól í sermi/plasma) á 1-2 vikna fresti þar til fullnægjandi klínísku svari er viðhaldið. Eftir það má íhuga að hafa eftirlitið sjaldnar ef það er klínískt viðeigandi, nema að ástæður séu fyrir viðbótareftirliti (sjá kafla 4.4 og 4.5). Skammtahækkanir eiga ekki að vera tíðari en á 1-2 vikna fresti og eiga að vera gerðar í samræmi við niðurstöður kortisólmælinga og einstaklingsbundna klíníska svörun.

Minnska á osilodrostat skammtinn eða gera tímabundið hlé á meðferð ef kortisólgildi eru undir neðri mörkum þess sem talið er eðlilegt eða ef það verður ör minnkun á kortisólgildum í átt að lægri hluta eðlilegra gilda eða ef sjúklingurinn er með einkenni kortisólskorts (sjá kafla 4.4). Hefja má Isturisa meðferð aftur með lægri skammti þegar einkennin hafa lagast, svo lengi sem kortisólgildin eru yfir neðri mörkum eðlilegra gilda án uppbótarmeðferðar með barksterum. Meðhöndlun á öðrum aukaverkunum sem grunur er um, á einhverjum tímamarki meðferðar getur krafist þess að skammtar séu minnkaðir tímabundið eða að gert sé tímabundið hlé á meðferð.

Venjulegur viðhaldsskammtur í klínískum rannsóknum var breytilegur á milli 2 og 7 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Hámarksskammtur Isturisa sem er ráðlagður er 30 mg tvisvar á sólarhring.

Ef sjúklingurinn missir af skammti á hann að taka ávísaðan skammt þegar næsti skammtur er áætlaður, ekki á að tvöfalda næsta skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Það eru engar vísbendingar sem gefa til kynna að þörf sé á skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri. Hins vegar eru gögn um notkun osilodrostats hjá þessum hópi takmörkuð og því skal nota Isturisa með varúð hjá þessum aldurshópi.

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) Gildi frís kortisóls í þvagi skal túlka með varúð hjá sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skerta nýrnastarfsemi vegna minnkaðs útskilnaðar frís kortisóls í þvagi. Íhuga skal aðrar aðferðir til þess að hafa eftirlit með kortisóli hjá þessum sjúklingum.

Skert lifr starfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh A). Fyrir sjúklinga með miðlungsmikla skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh B) er ráðlagður upphafsskammtur 1 mg tvisvar á sólarhring. Fyrir sjúklinga með verulega skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh C) er ráðlagður upphafsskammtur 1 mg einu sinni á sólarhring, að kvöldi, með fyrstu skammtahækkun upp í 1 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Gögn um notkun hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi eru takmörkuð. Það getur verið þörf á tíðara eftirliti með starfsemi nýrnahetta hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi á meðan skammtastilling á sér stað.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Isturisa hjá sjúklingum sem eru yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Isturisa má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Kortisólskortur

Hömlun osilodrostats á kortisólframleiðslu hefur leitt til tilvika sem tengjast kortisólskortum eins og kortisól fráhrarfsheilkenni (lækkun kortisólgilda með einkennum, en gildin eru þó enn yfir neðri mörkum eðlilegra gilda) og vanstarfsemi nýrnaheita (kortisólgildi undir eðlilegum mörkum).

Fylgjast skal með kortisólgildum með reglulegu millibili (sjá kafla 4.2), þar sem tilvik sem tengjast kortisólskortum geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur og eftir að meðferð er hætt. Viðbótareftirlit er ráðlagt, sérstaklega við aðstæður þar sem kortisólpörfin eykst, til að mynda við líkamlegt eða sálrænt álag eða við breytingar á lyfjum sem notuð eru samhliða og geta haft áhrif á útsetningu fyrir osilodrostati (sjá kafla 4.5). Mælt er með því að nota rannsóknarstofuprófanir sem sýna ekki markverða víxlæmni fyrir forverum kortisóls eins og t.d. 11-deoxykortisól sem getur hækkað á meðan osilodrostat meðferð stendur.

Gera skal sjúklingum grein fyrir teiknum og einkennum sem tengjast kortisólskortum (t.d. ógleði, uppköst, þreyta, kviðverkur, lystarleysi og sundl).

Fylgjast á með lágþrýstingi, blóðnatríumlækkun, blóðkalíumlækkun og/eða blóðsykurslækkun hjá sjúklingum með einkennum. Ef grunur er um kortisólskort, skal mæla kortisólgildi og íhuga tímabundna skammtaminnkun eða tímabundið meðferðarhlé með osilodrostati. Eftir að notkun osilodrostats er hætt getur kortisólbæling verið viðvarandi í mánuði, óháð gefnum osilodrostat skammti, og gæti krafist frekara eftirlits. Ef þess er þörf skal hefja uppbótarmeðferð með barksterum. Hefja má meðferð með Isturisa aftur með lægri skammti þegar einkennin hafa lagast, svo lengi sem kortisólgildin eru yfir neðri mörkum eðlilegra gilda án uppbótarmeðferðar með barksterum.

QTc lenging

Í ítarlegri QT rannsókn var osilodrostat tengt við skammtaháða lengingu á QT bili (áætluð meðalhámarks QTcF aukning um +5,3 msek. við hæsta ráðlagðan skammt sem er 30 mg) sem getur valdið hjartsláttartruflunum (sjá kafla 5.1). Greint hefur verið frá aukaverkunum QT lengingar og klínískt markverðum niðurstöðum hjartarafrits í klínískum rannsóknum.

Taka skal hjartarafrit áður en meðferð með Isturisa er hafin, innan viku eftir að meðferð er hafin og eins og á klínískt við eftir það. Ef QTc bilið verður lengra en 480 msek. fyrir meðferð eða á meðan henni stendur er mælt með því að fá ráðleggingar hjá sérfræðingi í hjartalækningum. Það gæti verið þörf á tímabundinni skammtaminnkun eða meðferðarhléi.

Leiðréttu þarf blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun og blóðmagnésíumlækkun af hvaða orsök sem er, áður en Isturisa er gefið og fylgjast þarf reglulega með gildum blóðsalta á meðan meðferðinni stendur.

Nota á Isturisa með varúð og vega ávinning-áhættu vandlega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir QT lengingu, til að mynda:

- meðfætt heilkenni lengds QT bils,

- verulegan hjarta- og æðasjúkdóm (þar með talið hjartabilun, nýlegt hjartadrep, óstöðug hjartaöng, viðvarandi sleglahraðsláttur, langt gengið leiðslurof og klínískt marktækur hægtaktur) og
 - samhliða notkun lyfja sem þekkt er að valda lengingu á QT bili (sjá kafla 4.5).
- Ef Isturisa er notað hjá sjúklingum með þessa áhættuþætti er mælt með tíðara eftirliti með hjartarafriti.

Æxlisvöxtur í heiladingli (corticotroph tumour growth)

Íhuga skal að hætta osilodrostat meðferð hjá sjúklingum sem fá MRI-staðfesta íferð heiladingulsæxlis meðan á meðferð stendur.

Samhliða notkun með öflugum ensímhemlum og -virkjum

Ráðlagt er að gæta varúðar og hafa nánara eftirlit þegar samhliðameðferð er hafin með lyfjum sem eru öflugir hemlar eða virkjar á mörg ensím eða notkun þeirra er hætt á meðan osilodrostat meðferð stendur (sjá kafla 4.5), þar sem þau geta haft áhrif á útsetningu fyrir osilodrostat og valdið hættu á aukaverkunum (vegna hugsanlega aukinnar útsetningar) eða minni verkun (vegna hugsanlegrar minnkunar á útsetningu).

Konur sem geta orðið þungaðar

Isturisa getur valdið fósturskaða. Hjá konum sem geta orðið þungaðar þarf að staðfesta hvort konan sé þunguð eða ekki áður en meðferð með Isturisa er hafin og fræða þarf þessa sjúklinga um mögulega áhættu fyrir fóstur og þörfina á því að nota örugga getnaðarvörn á meðan meðferðinni stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.6).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar lyfhrifamilliverkanir

Samhliðagjöf osilodrostats með öðrum meðferðum sem vitað er að hafi áhrif á QT bil getur leitt til QT lengingar hjá sjúklingum með þekktar hjartsláttartruflanir (sjá kafla 4.4 og 5.1). Íhuga skal úthreinsunartímabil (washout period) þegar verið er að skipta frá öðrum lyfjum sem vitað er að hafa áhrif á QT bilið, eins og pasireotid eða ketoconazol.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf osilodrostats

Möguleikinn á klínískum lyfjamilliverkunum við samhliðanotkun lyfja sem hamla flutningsensímum eða einu CYP eða UGT ensími er lítill (sjá kafla 5.2).

Öflugir ensímhemlar

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar samhliðameðferð með lyfjum sem eru öflugir hemlar á mörg ensím er hafin eða notkun þeirra er hætt á meðan osilodrostat meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Öflugir ensímvirkjar

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar samhliðameðferð með lyfjum sem eru öflugir virkjar á mörg ensím (t.d. rifampín) er hafin eða notkun þeirra er hætt á meðan osilodrostat meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Áhrif osilodrostats á lyfjahvörf annarra lyfja

Þar sem osilodrostat og meginumbrotsefni þess, M34.5, geta hamlað og/eða virkjað mörg ensím og flutningsprótein er almennt ráðlagt að gæta varúðar þegar osilodrostat er gefið samhliða næmum hvarfefnum ensíma eða flutningspróteina með þröngan lækningalegan stuðul. Fyrirliggjandi

upplýsingar um milliverkanir eru teknar saman hér á eftir (sjá einnig kafla 5.2).

Klínískar rannsóknir

Í rannsókn sem var gerð á heilbrigðum sjálfboðaliðum ($n=20$) þar sem notaður var stakur 50 mg skammtur af osilodrostati og könnunarlyfjablöndu (probe drug cocktail), kom í ljós að osilodrostati var vægur hemill á CYP2D6 og CYP3A4/5, vægur til meðalöflugur hemill á CYP2C19 og meðalöflugur hemill á CYP1A2.

- CYP2D6 – hlutfall margfeldismeðaltala flatarmáls undir ferli (AUC) er 1,5 fyrir dextrometorphan (CYP2D6 hvarfefni) þegar það er gefið með osilodrostati samanborið við það þegar það er gefið eitt og sér.
- CYP3A4 – hlutfall margfeldismeðaltala AUC er 1,5 fyrir midazolam (CYP3A4 hvarfefni) þegar það er gefið með osilodrostati samanborið við það þegar það er gefið eitt og sér.
- CYP2C19 – hlutfall margfeldismeðaltala AUC er 1,9 fyrir omeprazol (CYP2C19 hvarfefni) þegar það er gefið með osilodrostati samanborið við það þegar það er gefið eitt og sér. Hins vegar komu fram *in vitro* merki um tímaháða hömlun, þannig að afleiðingar í kjölfar endurtekinna skammta eru óljósar. Osilodrostati skal nota með varúð þegar það er gefið með CYP2C19 næmum hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul.
- CYP1A2 – hlutfall margfeldismeðaltala AUC er 2,5 fyrir koffín (CYP1A2 hvarfefni) þegar það er gefið með osilodrostati samanborið við það þegar það er gefið eitt og sér. Hins vegar komu fram *in vitro* merki um CYP1A2 virkjun, þannig að afleiðingar í kjölfar endurtekinna skammta eru óljósar. Osilodrostati skal nota með varúð þegar það er gefið með CYP1A2 næmum hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul eins og theopyllíni og tizanidíni.

Í rannsókn sem var gerð á heilbrigðum sjálfboðaliðum ($n=24$), hafði osilodrostati (30 mg tvisvar á sólarhring í 7 daga fyrir samhliða notkun með samsettri getnaðarvörn til inntöku sem innihélt 0,03 mg ethinylestradiól og 0,15 mg levonorgestrel og haldið áfram í aðra 5 daga) engin klínískt markverð áhrif á AUC og hámarksstyrk í sermi (C_{max}) fyrir ethinylestradiól (hlutfall margfeldismeðaltala: 1,03 og 0,88, tilgreint í sömu röð) og AUC fyrir levonorgestrel (hlutfall margfeldismeðaltala: 1,02). C_{max} fyrir levonorgestrel féll lítillega út fyrir bil ásættanlegs jafngildis (hlutfall margfeldismeðaltala: 0,86; 90% öryggisbil: 0,737-1,00). Áhrif lengri aðleiðslutíma (induction period) og milliverkanir við önnur getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda hormóna hafa ekki verið rannsökuð (sjá einnig kafla 4.4 og 4.6).

In vitro gögn

In vitro gögn fyrir osilodrostati og meginumbrotsefni þess, M34.5, benda til bæði mögulegrar hömlunar og virkjunar á CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5, mögulegrar tímaháðrar hömlunar á CYP2C19 og mögulegrar hömlunar á CYP2E1 og UGT1A1. Ekki er hægt að útiloka að osilodrostati geti haft áhrif á útsetninguna fyrir næmum hvarfefnum þessara ensíma.

In vitro gögn fyrir osilodrostati og meginumbrotsefni þess, M34.5, benda til mögulegrar hömlunar á OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 og MATE1. Ekki er hægt að útiloka að osilodrostati geti haft áhrif á útsetninguna fyrir næmum hvarfefnum þessara flutningspróteina.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Samkvæmt forklínískum gögnum þá getur osilodrostati valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu. Mælt er með að gera þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð er hafin. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferð lýkur. Ef notaðar eru aðrar getnaðarvarnir sem innihalda hormóna en samsetning ethinylestradíols og levonorgestrels til inntöku, er mælt með því að nota einnig hindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.5). Ísturisá er ekki ætlað til notkunar hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun osilodrostats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Isturisa á meðgöngu.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort osilodrostat umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstagið meðan á meðferð með Isturisa stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferð lýkur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif osilodrostats á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir hafa sýnt áhrif á tíðahringinn og minnkaða frjósemi hjá kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Isturisa hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við mögulegu sundli og þreytu (sjá kafla 4.8) og ráðleggja þeim að hvorki aka né nota vélar ef þessi einkenni koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alls fengu 210 sjúklingar með Cushings sjúkdóm meðferð með osilodrostat í III. stigs lykilrannsóknunum.

Algengustu (tíðni $\geq 10\%$) aukaverkanirnar sem greint var frá í III. stigs lykilrannsóknunum (C2301 og C2302) með Isturisa voru vanstarfsemi nýrnaheita (sjá kafla 4.4 Varnaðarorð og varúðarreglur), þreyta, bjúgur, uppköst, ógleði, minnkuð matarlyst, höfuðverkur, sundl, lágþrýstingur, liðverkir, vöðvaverkir, hraðtaktur og hækkað testósterón í blóði.

Yfirleitt var samræmi á öryggi Isturisa við allar gerðir Cushings heilkennis sem kannað var í klínískum rannsóknum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir (tafla 1) eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkun. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkununum raðað eftir tíðni þar sem algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Innan hvers tíðniflokks er aukaverkununum raðað upp eftir minnkandi alvarleika. Að auki eru tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun settir fram samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1 Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Kjörheiti*
Innkirtlar	Mjög algengar	Vanstarfsemi nýrnaheita
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl, höfuðverkur
	Algengar	Yfirlið
Hjarta	Mjög algengar	Hraðtaktur
Æðar	Mjög algengar	Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Mjög algengar	Uppköst, ógleði, niðurgangur, kviðverkur
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot, ofloðna**, þrymlabólur**

Líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Kjörheiti*
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir, liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, þjúgur
	Algengar	Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkað testósterón í blóði**, hækkað kortikótrópín í blóði
	Algengar	QT lenging á hjartarafriti, hækkan á transamínösum
* Sum hugtök taka saman hóp af hugtökum tveggja eða fleiri MedDRA kjörheita sem voru talin klínískt svipuð. Hugtakið „vanstarfsemi nýrnahetta“ felur í sér hugtökin „barksteraskort“, „bráða vanstarfsemi nýrnahettubarkar“, „fráhvarfsheilkenni vegna stera“, „lækkun á fríu kortisóli í þvagi“, „kortisóllækkun“. ** Kom fram hjá kvenkyns sjúklingum.		

Lýsing á völdum aukaverkunar

CYP11B1 hömlun osilodrostats er tengd við uppsöfnun á forvera nýrnahettustera og testósterón hækkun. Í klínískri rannsókn á osilodrostati hækkuðu meðalgildi testósteróns hjá kvenkyns sjúklingum frá háum eðlilegum gildum í upphafi til gilda sem voru hærri en efri mörk eðlilegra gilda. Hækkunin gekk til baka þegar gert var hlé á meðferðinni. Testósterón hækkunin var tengd við væga til í meðallagi mikla ofloðnu eða þrymlabólur hjá ákveðnum undirhópi sjúklinga.

Hjá sumum sjúklingum með Cushings sjúkdóm sem fengu osilodrostat í klínískum rannsóknum komu fram gildi yfirnýrnahettubarkarhormóns (ACTH) sem voru hærri en 10-föld efri mörk eðlilegra gilda (sjá kafla 5.1) og getur það tengst kortisól gildum sem eru undir neðri mörkum eðlilegra gilda.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ofskömmtn getur valdið alvarlegum kortisólskort. Teikn og einkenni sem benda til kortisólskorts geta verið ógleði, uppköst, þreyta, lágur blóðþrýstingur, kviðverkur, lystarleysi, sundl og yfirlið.

Ef grunur er um ofskömmtn skal gera hlé á Ísturis meðferð, kanna kortisólgildi og hefja uppbátarmeðferð með barksterum ef það er nauðsynlegt. Náð eftirlit getur verið nauðsynlegt, þar með talið að fylgjast með QT bili, blóðþrýstingi, glúkósa, vökva og saltajafnvægi þangað til ástand sjúklingsins er orðið stöðugt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Andbarksterar, ATC-flokkur: H02CA02

Verkunarháttur

Osilodrostat er hemill á nýmyndun kortisóls. Það er öflugur hemill á 11β-hydroxylasa (CYP11B1), ensímið sem ber ábyrgð á síðasta skrefinu í lífefnamyndun kortisóls í nýrnahettunum.

Hömlun á CYP11B1 er tengd við uppsöfnun á forefnum eins og 11-deoxykortisóli og hröðun á

lífefnamyndun í nýrnahettum þar með talið andrógena. Í Cushings sjúkdómi þá örvar fallið í kortisólpéttni í plasma einnig seytingu ACTH í gegnum afturverkunarferlið sem hraðar lífefnamyndun stera (sjá kafla 4.8).

Lyfhrif

Í ítarlegri QT rannsókn (n=86 heilbrigðir karlkyns og kvenkyns sjálfboðaliðar) með osilodrostati, var hámarksmunur á tímalengd QTcF bils samanborið við lyfleysu 1,73 msek. (90% CI: 0,15; 3,31) við 10 mg skammt og 25,38 msek. (90% CI: 23,53; 27,22) við 150 mg skammt sem er hærri en meðferðarskammtur. Byggt á innreiknun (interpolation) þessara niðurstaðna er áætlað að meðal hámarkslengingin sé +5,3 msek. við hæsta ráðlagðan skammt sem er 30 mg.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi osilodrostats hjá fullorðnum sjúklingum með innrænt Cushings heilkenni var metið í tveimur III. stigs fjölsetra rannsóknum (rannsókn C2301 og C2302).

Rannsókn C2301 er slembuð útskiptirannsókn og rannsókn C2302 er tvíblind, slembuð rannsókn með osilodrostati og lyfleysu

Rannsókn C2301

Rannsókn C2301 samanstóð af 26 vikna opnu tímabili með stakarma osilodrostat meðferðartímabili, sem fylgt var eftir með 8 vikna löngu tvíblindu slembuðu útskiptitímabili þar sem sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til þess að fá annaðhvort osilodrostat eða lyfleysu og síðan opnu 14 vikna osilodrostat tímabili.

Sjúklingar sem viðhéldu klínískum ávinningi með osilodrostati gátu haldið áfram langtímaframhalds-tímabili þar til síðasti sjúklingur náði viku 72, til þess að fá frekari upplýsingar um verkun og öryggi.

Inntökuskilyrði voru meðal annars Cushings sjúkdómur (með staðfestan uppruna á umframmagni stýrihormóns nýrnahettubarkar frá heiladingli) og að meðalgildi frís kortisóls í þvagi (mean urinary free cortisol [mUFC], fengið úr þremur 24-klst. þvagsýnatökum) væri meira en 1,5-falt herra en efri mörk eðlilegra gilda (upper limit of normal [ULN]) við skimun.

Í heildina voru það 137 fullorðnir sjúklingar sem tóku þátt. Meðalaldur sjúklinga var 41,2 ár og meirihluti voru konur (77%). Sjö sjúklingar voru 65 ára eða eldri. Fyrri meðferð var meðal annars skurðaðgerð á heiladingli hjá 88% sjúklinga og fyrri lyfjameðferð hjá 75% sjúklinga. Meðaltal og miðgildi mUFC gilda í upphafi voru 1006,0 nmól/24 klst. (7 x ULN) og 476,4 nmól/24 klst. (3 x ULN), tilgreint í sömu röð. (ULN: 138 nmól/24 klst.). Aðrir sjúkdómar í upphafi voru m.a. háþrýstingur (67,9% sjúklinga), offita (29,9%), sykursýki (21,9%) og beinþynning (27,7%).

Sjúklingar fengu upphafsskammtinn 2 mg osilodrostat tvisvar á sólarhring og auka mátti skammtinn í samræmi við einstaklingsbundna svörun og þol á 12-vikna upphafstímabilinu. Sjúklingar sem fengu enga skammtaaukningu á næstu 12 vikum þar á eftir og voru með mUFC ≤ULN við viku 24 var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 í viku 26 til að fá annaðhvort osilodrostat eða mótsvarandi lyfleysu í 8 vikur (tvíblint, slembað útskiptitímabil), sem síðan fylgdi opið osilodrostat tímabil það sem eftir var af rannsókninni. Við viku 26, var 71 sjúklingi slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til þess að halda áfram að fá áfram osilodrostat (n=36) eða skipta yfir í lyfleysu (n=35). Sjúklingar sem ekki uppfylltu skilyrðin fyrir slembiröðun í viku 24 (n=47) héldu áfram í opinni osilodrostat meðferð. Nítján sjúklingar hættu fyrir viku 26. Hundrað og þrettán sjúklingar luku viku 48 og 106 sjúklingar héldu áfram í framhaldsfasann. Átta sjúklingar til viðbótar hættu á milli viku 48 og viku 72.

Aðalmarkmiðið var að bera saman hlutfall þeirra sem svöruðu algerlega meðferð í 34 viku (í lok 8 vikna slembaða útskiptitímabilsins) milli sjúklinga sem var slembiraðað til þess að fá áfram virka meðferð og lyfleysu. Fyrir aðalendapunkturinn var full svörun skilgreind sem mUFC gildi ≤ULN í viku 34. Sjúklingar sem fengu skammtaaukningu á slembaða útskiptitímabilinu eða hættu á slembaðri meðferð voru álitnir ekki svara meðferðinni. Lykilaukaendapunkturinn var til að meta tíðni fullrar

svörunar í 24 viku. Sjúklingar sem fengu skammtaaukningu á milli vikna 12 og 24 og sjúklingar sem voru ekki með gilt mat á mUFC við viku 24 voru flokkaðir með þeim sem svara ekki meðferð fyrir lykilaukaendapunktinn.

Niðurstöður

Rannsókn C2301 náði aðal- og lykilaukaendapunktum (tafla 2).

Miðgildi mUFC minnkaði í 62,5 nmól/24 klst. (-84,1% breyting frá upphafsgildi, n=125) í viku 12, í 75,5 nmól/24 klst. (-82,3%, n=125) í viku 24 og í 63,3 nmól/24 klst. (-87,9%, n=108) í viku 48 og í 64 nmól/24 klst. (-86,6%, n=96) í viku 72.

Miðgildi fyrir fyrsta eðlilega mUFC með skammtaaukningunni í rannsókninni var 41 dagur.

Tafla 2 Lykilniðurstöður: III. stigs rannsókn á sjúklingum með Cushings sjúkdóm (rannsókn C2301)

	Osilodrostat n=36	Lyfleysa n=34	
Aðalendapunktur: Hlutfall þeirra sem svara meðferð í lok slembaða útskiptitímabilsins (vika 34) n (%) (95% CI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Munur á svörunartíðni (líkindahlutfall): osilodrostat borið saman við lyfleysu	13,7 (3,7; 53,4) 2-hliða p gildi < 0,001		
Aukaendapunktur			Allir sjúklingar N=137
Lykilaukaendapunktur: Hlutfall sjúklinga með mUFC ≤ ULN í viku 24 og engin skammtaaukning eftir viku 12 (95% CI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Full mUFC svörunartíðni (mUFC ≤ ULN) í viku 48 (95% CI)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Full mUFC svörunartíðni (mUFC ≤ ULN) í viku 72 (95% CI)			86 (62,8%) (54,1; 70,9)
mUFC: meðaltal frís kortisóls í þvagi; ULN: efri mörk eðlilegra gilda; CI: öryggisbil; svörun: mUFC < ULN.			

Framfarir komu fram á mælingum varðandi hjarta og æðar og efnaskipti (tafla 3) og 85,6% sjúklinga með tiltækt mat sýndu framfarir í að minnsta kosti einu líkamlegu einkenni Cushings sjúkdóms í viku 48. Með lengri eftirfylgni var framförum varðandi hjarta og æðar, efnaskipti og líkamleg einkenni Cushings sjúkdóms viðhaldið.

Tafla 3 Mælingar varðandi hjarta og æðar og efnaskipti

	Upphafsgildi	Vika 24	Vika 48
Slagbilsþrýstingur (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Þanbilsþrýstingur (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Líkamsþyngd (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Mittisummál (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Osilodrostat meðferð leiddi einnig til framfara m.t.t. niðurstöðna samkvæmt upplifun sjúklings. Í ljós komu framfarir miðað við upphafsástand sem eru meiri en lágmarksbreytingar sem sjúklingurinn merkir (minimal important difference) varðandi Cushings QoL (heildarskor, „Physical Problems subscale“ og „Psychosocial Issues subscale“), EQ-5D Utility index og BDI-II (þunglyndi) skor. Heildarmeðalskor Cushings QoL batnaði frá 42,2 í upphafi í 58,2 (+14,0; +52,3% breyting frá

upphafsgildi) í viku 48. Framfarir sem komu fram í aðalfasanum var viðhaldið í framhaldsfasanum.

Rannsókn C2302

Rannsókn C2302 var tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu með 74 fullorðnum sjúklingum með Cushings sjúkdóm (þar af fengu 73 meðferð). Rannsóknin samanstóð af 12 vikna aðalfasa sem var tvíblind samanburðartímabil með lyfleysu, fylgt eftir með 36 vikna opnu meðferðartímabili með osilodrostati. Inntökuskilyrði voru meðal annars meðalgildi frís kortisóls í þvagi (mUFC), fengið úr þremur 24 klst. þvagsýnatökum meira en 1,3 föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN=138 nmól/24 klst.) við skimun og staðfesting á uppruna á umframmagni ATCH frá heiladingli.

Meðalaldur sjúklinga var 41,2 ár og 84% voru konur. Alls höfðu 87,7% gengist undir skurðaðgerð fyrir inngöngu í rannsóknina og 12,3% höfðu fengið geislameðferð áður en rannsóknin hófst. Greint var frá eftirfarandi sjúkdómum sem skipta máli í sjúkrasögu sjúklinga í rannsókninni: háþrýstingur (61,6%), offita (13,7%), sykursýki (16,4%) og beinþynning (26,0%). Miðgildi mUFC var 340,3 nmól/24 klst. (2,5 x ULN) og meðalupphafsgildi 431,7 nmól/24 klst. (3 x ULN).

Við upphaf fengu sjúklingarnir samkvæmt slembivali 2:1 annaðhvort osilodrostat 2 mg tvisvar á sólarhring eða lyfleysu; skammturinn gat verið aukinn smátt og smátt á 3 vikna fresti í allt að 20 mg tvisvar á sólarhring. Í lok 12 vikna tvíblinda, slembaða tímabilsins fengu allir sjúklingarnir opna osilodrostat meðferð. Upphafsskammtur var 2 mg tvisvar á sólarhring. Sjúklingar sem fengu daglega < 2mg tvisvar á sólarhring í 12 vikna tvíblinda, slembaða samanburðarfasanum með lyfleysu, héldu áfram með síðasta skammtinn frá tímabili 1 án tillits til meðferðar.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að bera saman hlutfall þeirra sem svöruðu algerlega (mUFC ≤ ULN) í lok 12 vikna samanburðartímabilsins með lyfleysu hjá sjúklingum sem var slembiraðað og fengu osilodrostat og þeirra sem fengu lyfleysu samkvæmt slembivali. Sjúklingar sem hættu slembuðu meðferðinni eða hættu í rannsókninni á samanburðartímabilinu með lyfleysu voru taldir ekki svara meðferðinni. Lykilaukamarkmið var að meta hlutfall þeirra sem svöruðu algerlega í sameinuðum hópunum í viku 36 (mUFC ≤ ULN) hjá sjúklingum sem fengu osilodrostat. Skammtaminnkun og tímabundið meðferðarhlé af öryggisástæðum kemur ekki í veg fyrir að sjúklingar séu taldir hafa svarað algerlega fyrir lykilaukaendapunktinn.

Niðurstöður

Í rannsókn C2302 var aðalendapunktur verkunar (hlutfall þeirra sem svöruðu algerlega í lok 12 vikna samanburðartímabilsins með lyfleysu) náð.

Tafla 4 Niðurstöður fyrir aðalendapunkt – III. stigs rannsókn (C2302)

	Osilodrostat n=48	Lyfleysa n=25	
Aðalendapunktur: Hlutfall fullrar svörunar í lok 12 vikna samanburðartímabilsins með lyfleysu (95% CI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Munur á svörunartíðni (líkindahlutfall): osilodrostat borið saman við lyfleysu	43,4 (7,1; 343,2) 2-hliða p-gildi < 0,0001		
Aukaendapunktur			Allir sjúklingar N=73
Lykilaukaendapunktur: Hlutfall þeirra sem svara algerlega eftir 36 vikna meðferð með osilodrostati í sameinuðum hópunum (95% CI)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
mUFC: meðaltal frís kortisóls í þvagi; ULN: efri mörk eðlilegra gilda; CI: öryggisbil; svörun: mUFC < ULN.			

Í heildina minnkaði mUFC stöðugt meðan á meðferð með osilodrostati stóð. Miðgildi mUFC minnkaði úr 342,2 nmól/24 klst. (2,5 x ULN) miðað við upphaf í 49,2 nmól/24 klst. (0,4 x ULN; breyting frá upphafsgildi -83,6%) í viku 12 hjá sjúklingum sem fengu osilodrostat en hjá sjúklingum

sem fengu lyfleysu fór miðgildi mUFC úr 297,6 nmól/24 klst. (2,2 x ULN) miðað við upphaf í 305,5 nmól/24 klst. (2,2 x ULN; breyting frá upphafsgildi +4,5%).

Miðgildi tíma fram að eðlilegu mUFC með skammtaaukningunni í rannsókninni var 35 dagar hjá sjúklingum sem fengu osilodrostat.

Meðferð með osilodrostat sýndi framfarir varðandi hjarta og æðar og efnaskipti (t.d. fastandi glúkósi, slagbilsþrýstingur, þanbilsþrýstingur, þyngd, og mittisummál) í tengslum við Cushings sjúkdóm. Framfarir með tilliti til þessara breyta komu í ljós strax í lok samanburðartímabilsins með lyfleysu (viku 12) og viðhélst á opna meðferðartímabilinu (vika 12 til 48).

Á samanburðartímabilinu með lyfleysu var tilhneiging til framfara hjá fleiri sjúklingum í osilodrostat hópnum með tilliti til líkamlegra þátta Cushings sjúkdóms miðað við lyfleysuhópinn. Undantekningar voru andlitsroði, húðrákir og rýrnun í nærlægum vöðvum.

Aðrar orsakir Cushings heilkennis

Verkun osilodrostats var einnig metin hjá 9 fullorðnum japönskum sjúklingum með Cushings heilkenni af öðrum orsökum (æxli í nýrnahettum, heilkenni utankortikótrópíns (ectopic corticotropin syndrome) og ACTH-óháðan stórhnúða ofvöxt í nýrnahettum (ATCH-independent macronodular adrenal hyperplasia; rannsókn C1201). Í viku 12 (aðalendapunktur) var fullri svörun (mUFC $\leq$ ULN) náð hjá 6 sjúklingum (66,7%) og hlutasvörun (mUFC minnkaði um minnst 50%) hjá einum sjúklingi til viðbótar (11,1%). Miðgildi meðalskammts sem notaður var í rannsókninni var 2,6 mg/sólarhring (á bilinu 1,3-7,5 mg/sólarhring). Meðalmeðferðarlengd í rannsókninni var 24 vikur og langtímaútsetning var takmörkuð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á osilodrostat hjá einum eða fleiri undirhópum barna við ofstarfsemi nýrnahettubarkar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Osilodrostat er mjög leysanlegt og mjög gegndræpt efnasamband (BCS flokkur 1). Það frásogast hratt ($t_{\max} \sim 1$ klst.) og er frásög eftir inntöku hjá mönnum talið vera nánast algjört. Jafnvægi er náð á degi 2.

Samhliðainntaka með fæðu hafði ekki klínískt markverð áhrif á frásög. Í rannsókn sem var gerð á heilbrigðum sjálfboðaliðum ($n=20$) leiddi gjöf á stökum 30 mg skammti af osilodrostat með fituríkri máltíð til hóflegar minnkunar á AUC um 11% og á $C_{\max}$ um 21% og þess að miðgildi $t_{\max}$ seinkaði frá 1 yfir í 2,5 klukkustundir.

Engin klínískt markverð uppsöfnun kom fram í klínískum rannsóknum. Uppsöfnunarhlutfallið (accumulation ratio) var áætlað 1,3 fyrir skammtabilið 2 til 30 mg.

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls (V_z/F) osilodrostats er um það bil 100 lítrar. Próteinbinding osilodrostats og megin umbrotsefnisins M34.5 er lág (minni en 40%) og óháð þéttni. Hlutfallið á milli þéttni osilodrostats í blóði og plasma er 0,85.

Osilodrostat er ekki hvarfefni fyrir flutningspróteinin OATP1B1 og OATP1B3.

Umbrot

Í ADME rannsókn hjá mönnum þar sem heilbrigðum einstaklingum var gefinn stakur skammtur af 50 mg [^{14}C]-osilodrostati, voru efnaskiptaumbrot talin mikilvægasta úthreinsunarferlið fyrir osilodrostat þar sem ~80% af skammtinum skildist út sem umbrotsefni. Þrjú megin umbrotsefnin í plasma (M34.5, M16.5 og M24.9) voru 51%, 9% og 7% skammtsins, tilgreint í sömu röð. Bæði M34.5 og M24.9 eru með lengri helmingunartíma en osilodrostat og búist er við einhverri uppsöfnun við lyfjagjöf tvisvar á sólarhring. Minnkunin á framlagi osilodrostats til geislavirkni AUC með tilliti til tíma eftir skammtinn var í nánú samræmi við samsvarandi aukningu á framlagi M34.5.

Þrettán umbrotsefni voru auðkennd í þvagi, þar sem þrjú megin umbrotsefnin voru M16.5, M22 (M34.5 glucuronid) og M24.9 sem voru 17, 13 og 11% skammtsins, tilgreint í sömu röð. Myndun megin umbrotsefnisins í þvagi M16.5 (beint N-glucuronid) var hvötuð af UGT1A4, 2B7 og 2B10. Minna en 1% skammtsins var skilinn út sem M34.5 (tvísúrefnismettað osilodrostat) í þvagi en 13% af skammtinum reyndist vera M22 (M34.5-glucuronid). Myndun M34.5 var ekki fyrir tilstuðlan CYP.

Mörg CYP ensím og UDP glucuronosyltransferasar komu að umbrotum osilodrostats og ekkert eitt ensím kom að meira en 25% heildarúthreinsunar. Helstu CYP ensímin sem koma að umbrotum osilodrostats eru CYP3A4, 2B6 og 2D6. Heildarframlag CYP er 26%, heildarframlag UGT er 19% og heildarframlag umbrota sem ekki eru fyrir tilstuðlan CYP og UGT er ~50% af heildarútskilnaði. Auk þess sýndi osilodrostat fram á mikið eðlislægt gegndræpi, lágt útflæðishlutfall og væg áhrif á hemla útflæðishlutfalls *in vitro*. Þetta gefur til kynna að möguleikinn á klínískum lyfjamilliverkunum með samhliðanotkun lyfja sem hamlu flutningsensím eða eitt CYP eða UGT ensím er mjög lítill.

In vitro gögn benda til þess að umbrotsefnin leggi ekkert af mörkum varðandi lyfjafræðilega verkun osilodrostats.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs osilodrostats er um það bil 4 klukkustundir.

Í ADME rannsókn skildist meirihluti (91%) geislavirks skammts osilodrostats út með þvagi og eingöngu lítið magn skildist út með saur (1,6% skammts). Lág prósentu skammtsins skildist út með þvagi sem óbreytt osilodrostat (5,2%) sem gefur til kynna að efnaskipti séu helsta úthreinsunarleiðin í mönnum.

Línulegt/ólinulegt samband

Útsetning (AUC_{inf} og C_{max}) jókst meira en í réttu hlutfalli við skammt á meðferðaskammtabilinu.

Lyfjamilliverkanir (sjá einnig kafla 4.5)

In vitro niðurstöður gefa til kynna að hvorki osilodrostat né meginumbrotsefni þess, M34.5, hamli eftirtöldum ensímum og flutningspróteinum við klínískt markverða þéttu: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 og MATE2-K. Þar sem útsetning fyrir M34.5 hefur ekki enn verið ákvörðuð eftir endurtekna skammta er klínískt mikilvægi niðurstaðna *in vitro* lyfjamilliverkana fyrir M34.5 ekki þekkt.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Í I. stigs rannsókn á 33 einstaklingum með lifrarstarfsemi á mismunandi stigum, þar sem notaður var stakur 30 mg skammtur af osilodrostati, var AUC_{inf} 1,4- og 2,7-falt hærra hjá þeim sem voru með í meðallagi mikla (Child-Pugh B) og verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi, tilgreint í sömu röð. C_{max} var 15 og 20% lægra hjá þeim sem voru með í meðallagi mikla og verulega skerðingu. Helmingunartíminn lengdist í 9,3 klukkustundir og 19,5 klukkustundir hjá þeim sem voru með í meðallagi mikla og verulega skerðingu. Væg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) hafði engin

markverð áhrif á útsetningu. Skerðingarstig lifrarstarfseminnar hafði ekki áhrif á frásogshraðann.

Skert nýrnastarfsemi

Í I. stigs rannsókn á 15 einstaklingum með nýrnastarfsemi á mismunandi stigum þar sem notaður var stakur 30 mg skammtur af osilodrostati, var altæk útsetning sambærileg hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Kynþáttur/þjóðerni og líkamsþyngd

Hlutfallslegt aðgengi var um það bil 20% hærra hjá asískum sjúklingum samanborið við önnur þjóðerni. Ekki var sýnt fram á að líkamsþyngd hefði mikil áhrif á þennan mun.

Aldur og kyn

Aldur og kyn höfðu engin markverð áhrif á útsetningu osilodrostats hjá fullorðnum. Fjöldi aldraðra sjúklinga í klínískum rannsóknum var takmarkaður (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir við endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta sem gerðar voru á músum, rottum og hundum, voru miðtaugakerfið, lifrin, kvenkyns æxlunarfæri og nýrnahettur helstu marklíffærin. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) á lifur, æxlunarfæri og nýru í langtíma (26 og 39 vikur) rannsóknum var að minnsta kosti fjórföld klínísk útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC. Áhrif á miðtaugakerfið (árásarhneigð, ofurnæmi fyrir snertingu og aukin eða minnkuð virkni) komu fram hjá rottum, músum og hundum. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif á miðtaugakerfið var um það bil 2-falt frítt C_{max} hjá mönnum, byggt á næmstu tegundunum.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Mælingar sem voru gerðar á eiturverkunum á erfðaeftni *in vitro* í bakteríukerfum og *in vitro* og *in vivo* í spendýrafrumukerfum með eða án virkjunar með efnaskiptum gáfu ekki til kynna áhættu sem skiptir máli fyrir menn. Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottum og músum, kom fram aukin tíðni kirtilæxlis/krabbameins í lifrarfrumum (við lægri skammta hjá karldýrum heldur en kvendýrum), og æxlisbreytingar á belglaga kirtilæxlum/krabbameinum í skjaldkirtli (eingöngu hjá karlkyns rottum). Þessar niðurstöður eru líklega sértækar fyrir nagdýr og eru ekki taldar eiga við hjá mönnum.

Eiturverkanir á frjósemi og æxlun

Æxlunarrannsóknir hjá kaninum og rottum sýndu fram á eiturverkanir á fósturvísu og fóstur (aukin fósturvisnun og minnkaður lífvænleiki fósturs, minnkuð fósturþyngd, vansköpun á útliti og breytingar á innnyflum og beinagrind) og vanskapandi áhrif við skammta sem voru eittraðir fyrir móður. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) voru 10-föld útsetning hjá mönnum (AUC) í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu og 8- til 73-föld útsetning hjá mönnum (AUC) í rannsókn á frjósemi og snemmbúnum þroska fósturvísa hjá rottum. NOAEL hjá móður og fóstri í rannsókninni á þroska fósturvísa og fóstura voru 0,6-föld útsetning hjá mönnum (AUC).

Eiturverkanir hjá ungum dýrum

Niðurstöður rannsókna á eiturverkunum hjá ungum rottum voru að mestu leyti sambærilegar við niðurstöðurnar sem komu fram í rannsóknum hjá fullorðnum rottum. Greint var frá seinkun á kynþroska við háa skammta, sem hafði engin áhrif á heildar æxlunargetu eða mælibreytur eftir 6 vikna batatímabil. Það komu ekki fram áhrif á vöxt langra beina eða hegðun.

6. LYFJAGERÐAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Selluósi, örkristallaður
Mannitól
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

Hyprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm

1 mg tafla

Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

5 mg tafla

Gult járnoxíð (E172)

10 mg tafla

Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál þynna með 10 töflum.
Pakkningar innihalda 60 töflur (6 þynnur með 10 töflum).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Isturisa 1 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1407/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. janúar 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 07. október 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Isturisa 1 mg filmuhúðaðar töflur
osilodrostat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg osilodrostat (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1407/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Isturisa 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Isturisa 1 mg töflur
osilodrostat

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Recordati Rare Diseases

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Isturisa 5 mg filmuhúðaðar töflur
osilodrostat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg osilodrostat (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1407/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Isturisa 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Isturisa 5 mg töflur
osilodrostat

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Recordati Rare Diseases

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Isturisa 10 mg filmuhúðaðar töflur
osilodrostat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg osilodrostat (sem fosfat).

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1407/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Isturisa 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Isturisa 10 mg töflur
osilodrostat

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Recordati Rare Diseases

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Isturisa 1 mg filmuhúðaðar töflur
Isturisa 5 mg filmuhúðaðar töflur
Isturisa 10 mg filmuhúðaðar töflur
osilodrostat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Isturisa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Isturisa
3. Hvernig nota á Isturisa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Isturisa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Isturisa og við hverju það er notað

Upplýsingar um Isturisa

Isturisa er lyf sem inniheldur virka efnið osilodrostat.

Við hverju Isturisa er notað

Isturisa er notað hjá fullorðnum til þess að meðhöndla innrænt Cushings heilkenni, sjúkdóm þar sem líkaminn framleiðir of mikið af hormóni sem heitir kortisól. Of mikið af kortisóli getur leitt til ýmissa einkenna, til að mynda þyngdaraukningar (sérstaklega um mitti), tunglandlits (moon-shaped face), marblettu af litlu tilefni, óreglulegra tíðablæðinga, óhóflegs hárvaxtar á líkama og í andliti og almennrar tilfinningar um slappleika, þreytu eða lasleika.

Hvernig verkar Isturisa

Isturisa blokkar aðalensímið sem framleiðir kortisól í nýrnahettunum. Verkun lyfsins minnkar offramleiðslu kortisóls og bætir einkenni vegna innræns Cushings heilkennis.

2. Áður en byrjað er að nota Isturisa

Ekki má nota Isturisa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir osilodrostat eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Isturisa er notað.

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur Isturisa:

- ef þú ert með hjartakvilla eða hjartsláttarkvilla eins og t.d. óreglulegan hjartslátt þar með talið sjúkdóm sem kallast heilkenni lengds QT bils (lenging á QT bili).
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm. Læknirinn gæti þurft að breyta Isturisa skammtinum þínum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð tvö eða fleiri þessara einkenna þegar þú ert á

meðferð með Isturisa. Þetta gæti bent til þess að þú sért með vanstarfsemi í nýrnahettum (lág kortisólgildi):

- slappleiki
- svimi
- þreyta
- lystarleysi
- ógleði
- uppköst

Eftir að notkun Isturisa er hætt geta þessi einkenni verið viðvarandi í nokkra mánuði. Þú skalt hafa samband við lækinn vegna þess að það getur verið að þú þurfir frekara eftirlit og/eða meðferð.

Rannsóknir fyrir meðferð og á meðan henni stendur

Læknirinn mun taka blóð og/eða þvagsýni áður en meðferðin er hafin og síðan reglulega á meðan meðferðinni stendur. Þetta er gert til þess að greina hugsanleg óeðlileg gildi magnesíums, kalsíums og kalíums og einnig til þess að mæla kortisólgildi. Læknirinn gæti breytt skammtinum þínum með hliðsjón af niðurstöðunum.

Þetta lyf getur haft óæskileg áhrif (sem kallast QT lenging) á starfsemi hjartans. Læknirinn mun þess vegna einnig fylgjast með þessum áhrifum með því að taka hjartarafrit áður en þú byrjar á meðferðinni og á meðan meðferðinni stendur.

Ef Cushings heilkennið er tilkomið vegna góðkynja æxlis (kallast kirtilæxli) í heiladingli getur verið að læknirinn íhugi að stöðva meðferðina ef myndgreining á heiladingli sýnir að kirtilæxlið sé farið að dreifa úr sér út í nærliggjandi svæði.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað sjúklingum sem eru yngri en 18 ára. Það er vegna þess að það vantar gögn um notkun lyfsins hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Isturisa

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er sérstaklega mikilvægt að taka því fram ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- lyf sem geta haft óæskileg áhrif (sem kallast QT lenging) á starfsemi hjartans. Þar með talin eru lyf sem notuð eru við óeðlilegum hjartslætti eins og kínidín, sotalol og amiodaron; lyf sem notuð eru við ofnæmi (andhistamín); þunglyndislyf eins og amitriptylin og lyf við geðrænum sjúkdómum (geðlyf); sýklalyf, þar á meðal eftirtaldir tegundir: makrólíðar, flúorókínólónar eða imidazol; og önnur lyf við Cushings sjúkdómi (pasireotid, ketoconazol)
- theophyllin (notað til að meðhöndla öndunarvandamál) eða tizanidin (notað til að meðhöndla vöðvaverk og vöðvakrampa)

Meðganga og brjóstgjöf

Þetta lyf á ekki að nota á meðgöngu eða meðan barn er á brjósti nema læknirinn hafi ráðlagt það. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Getnaðarvörn

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn á meðan meðferðinni stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammt. Leitaðu ráða hjá læknum um þörfina á getnaðarvörn áður en byrjað er að taka Isturisa.

Akstur og notkun véla

Sundl og þreyta geta komið fram meðan á meðferð með Isturisa stendur. Ekki aka né stjórna vélum ef þú færð þessi einkenni.

Isturisa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Isturisa

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur upphafsskammtur er tvær 1 mg töflur tvisvar á sólarhring (á u.þ.b. 12 klst. fresti). Sjúklingar af asískum uppruna og sjúklingar með lifrarsjúkdóm gætu þurft lægri upphafsskammt (ein 1 mg tafla tvisvar á sólarhring).

Eftir að meðferðin er hafin gæti lækningin breytt skammtinum. Þetta veltur á því hvernig þú svarar meðferðinni. Hæsti ráðlagði skammturinn er 30 mg tvisvar á sólarhring.

Isturisa töflur eru teknar inn um munn og hægt er að taka þær með mat eða án.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið stærri skammt af Isturisa en mælt er fyrir um og þér líður illa (t.d. ef þú finnur fyrir slappleika, svima, þreytu eða ógleði, eða þú þarft að kasta upp) eða ef einhver annar hefur tekið inn lyfið fyrir slysi, skaltu hafa tafarlaust samband við lækni eða sjúkrahús til þess að fá ráðleggingar. Læknismeðferð gæti verið nauðsynleg.

Ef gleymist að taka Isturisa

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þess í stað skal bíða fram að næsta skammti og taka hann á áætluðum tíma.

Ef hætt er að nota Isturisa

Ekki skal hætta að taka Isturisa nema lækningin hafi gefið fyrirmæli um það. Ef þú hættir á Isturisa meðferð gætu einkennin komið aftur.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Vinsamlegast veittu eftirtöldu sérstaka athygli:

- Láttu lækningin vita strax ef þú finnur fyrir hjartakvilla eða hjartsláttarkvilla, til að mynda hröðum og óreglulegum hjartslætti jafnvel þegar þú ert í hvíld, hjartsláttarónotum, tímabundnu meðvitundarleysi eða yfirliði (þetta getur verið einkenni ástands sem kallast QT lenging, aukaverkun sem getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Láttu lækningin vita strax ef þú færð tvö eða fleiri þessara einkenna: slappleiki, svimi, þreyta, lystarleysi, ógleði, uppköst. Þetta gæti bent til þess að þú sért með vanstarfsemi í nýrnaheftum (lág kortisólgildi), aukaverkun sem getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum. Vanstarfsemi nýrnahefta á sér stað þegar Isturisa hefur lækkað kortisól gildin of mikið. Það er líklegt að þetta gerist við aukið álag. Lækningin mun leiðrétta þetta með því að nota hormónalyf eða með því að aðlaga Isturisa skammtinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lág kortisólgildi (vanstarfsemi nýrnaheftubarkar)
- uppköst
- ógleði
- niðurgangur
- kviðverkur
- þreyta

- uppsöfnun vökva sem leiðir til þrota (bjúgur), sérstaklega á ökkum
- óeðlileg gildi í blóðþrúfum (aukin gildi testósteróns, aukin gildi stýrihormóns nýrnahettubarkar (adrenocorticotropic hormone), sem er einnig þekkt sem ACTH, lág gildi kalíums)
- minnkuð matarlyst
- sundl
- hraður hjartsláttur (hraðtaktur)
- vöðvaverkir
- liðverkir
- höfuðverkur
- útbrot
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- ofaukinn hárvöxtur í andliti og á líkama (ofloðna)
- þrymlabólur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- almenn vanlíðan (lasleiki)
- óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi
- yfirlið
- óeðlileg rafleiðni í hjarta sem hefur áhrif á hjartslátt.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Isturisa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Isturisa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er osilodrostat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg osilodrostat, 5 mg osilodrostat eða 10 mg osilodrostat.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Í töflukjarnanum: Örkristallaður sellulósi, mannítól, natríumkroskarmellósi (sjá kafla 2 „Isturisa inniheldur natríum“), magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða.
 - Í filmuhúðinni: Hýprómellósi, titantvíoxíð (E171), járnnoxíð (E172, sjá fyrir neðan), makrógól og talkúm.
 - Isturisa 1 mg filmuhúðaðar töflur innihalda gult járnnoxíð og rautt járnnoxíð.
 - Isturisa 5 mg filmuhúðaðar töflur innihalda gult járnnoxíð.
 - Isturisa 10 mg filmuhúðaðar töflur innihalda gult járnnoxíð, rautt járnnoxíð og svart járnnoxíð.

Lýsing á útliti Isturisa og pakkningastærðir

Isturisa er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 60 filmuhúðaðar töflur.

1 mg töflurnar eru fölgular, kringlóttar, án deiliskoru og þrykktar með „1“ á annarri hliðinni. Þvermálið er um það bil 6,1 mm.

5 mg töflurnar eru gular, kringlóttar, án deiliskoru og þrykktar með „5“ á annarri hliðinni. Þvermálið er um það bil 7,1 mm.

10 mg töflurnar eru fölappelsínugular, kringlóttar, án deiliskoru og þrykktar með „10“ á annarri hliðinni. Þvermálið er um það bil 9,1 mm.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>