

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Isturisa 1 mg plėvele dengtos tabletės
Isturisa 5 mg plėvele dengtos tabletės
Isturisa 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Isturisa 1 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra osilodrostato fosfato, atitinkančio 1 mg osilodrostato (*osilodrostatum*).

Isturisa 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra osilodrostato fosfato, atitinkančio 5 mg osilodrostato (*osilodrostatum*).

Isturisa 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra osilodrostato fosfato, atitinkančio 10 mg osilodrostato (*osilodrostatum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Isturisa 1 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje pažymėtos „1“. Jų skersmuo yra maždaug 6,1 mm.

Isturisa 5 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje pažymėtos „5“. Jų skersmuo yra maždaug 7,1 mm.

Isturisa 10 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rudai oranžinės spalvos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje pažymėtos „10“. Jų skersmuo yra maždaug 9,1 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Isturisa skirtas endogeniniu Kušingo sindromu sergančių suaugusiųjų gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų skirti ir toliau testuoti endokrinologijos ar vidaus ligų medicinos srityje patirties turintys gydytojai atitinkamose asmens sveikatos priežiūros įstaigose, kuriose yra galimybė stebėti biocheminę

reakciją į gydymą, kadangi vaistinio preparato dozę būtina koreguoti, kad ji atitiktų paciento terapinius poreikius ir atsižvelgiant į kortizolio kiekio sunormalėjimą.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra po 2 mg osilodrostato du kartus per parą. Azijiečių kilmės pacientams rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę po 1 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).

Dozę galima laipsniškai didinti (iš pradžių dozę didinant po 1 mg ar 2 mg), atsižvelgiant į individualų paciento reakciją ir vaistinio preparato toleravimą bei turint tikslą pasiekti normalų kortizolio kiekį. Rekomenduojama kas 1-2 savaites nustatyti kortizolio kiekį (pvz., laisvojo kortizolio kiekį paros šlapime, kortizolio koncentraciją serume ar plazmoje), kol bus pasiekta adekvati klinikinė reakcija. Vėliau šiuos tyrimus galima atlikti rečiau, jei kliniškai reikalinga, išskyrus atvejus, kai yra priežasčių papildomiems tyrimams atlikti (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Dozę galima didinti ne dažniau kaip kartą kas 1-2 savaites, ir tą daryti reikėtų atsižvelgiant į kortizolio tyrimų rodmenis bei į individualią klinikinę reakciją.

Osilodrostato dozę reikia sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti tuomet, jeigu bus nustatoma, kad kortizolio kiekis yra mažesnis nei apatinė normaliosios jo reikšmės riba, arba jeigu kortizolio kiekis greitai mažėja iki apatinės normos ribos, arba jeigu pacientui pasireiškia hipokortizizmą rodančių požymių ar simptomų (žr. 4.4 skyrių). Kai šie simptomai išnyksta, Isturisa vartojimą galima vėl atnaujinti skiriant mažesnę dozę, jeigu neskiriant pakaitinio gydymo gliukokortikoidais kortizolio kiekis vėl viršija apatinę normos ribą. Norint suvaldyti bet kuriuo gydymo metu pasireiškusias kitas įtariamąs nepageidaujamas reakcijas, taip pat gali prireikti laikinai sumažinti vaistinio preparato dozę arba laikinai nutraukti gydymą.

Įprastinė palaikomoji klinikinių tyrimų metu skirta vaistinio preparato dozė svyravo nuo po 2 mg iki po 7 mg du kartus per parą.

Didžiausia rekomenduojama Isturisa dozė yra po 30 mg du kartus per parą.

Praleidus vaistinio preparato dozės vartojimą, pacientas turi vartoti paskirtą dozę kitu įprastu vartojimo laiku; kitą kartą negalima vartoti dvigubos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

Neturima duomenų, kurie rodytų, jog 65 metų ir vyresniems pacientams reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę. Tačiau duomenų apie osilodrostato vartojimą šioje populiacijoje yra nedaug, todėl Isturisa šios amžiaus grupės pacientams reikia skirti atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia atsargiai interpretuoti laisvojo kortizolio šlapime (LKŠ) kiekio rodmenis, kadangi šiems pacientams yra sumažėjusi LKŠ ekskrecija. Šiems pacientams reikėtų pasirinkti kitokius kortizolio kiekio nustatymo metodus.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama pradinė dozė yra po 1 mg du kartus per parą. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama pradinė dozė yra 1 mg kartą per parą vakare, vėliau ją didinant iš pradžių iki po 1 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, yra

nedaug. Dozės didinimo laikotarpiu pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, gali reikėti dažniau tirti antinksčių funkciją.

Vaikų populiacija

Isturisa saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Isturisa galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipokorticismas

Dėl osilodrostato vartojimo pasireiškianti kortizolio sintezės slopinimas sukėlė su hipokorticismu susijusių reiškinių, tokių kaip kortizolio nutraukimo sindromas (simptomų sukeliantis kortizolio kiekio sumažėjimas, kai jo kiekis vis dar yra virš apatinės normos ribos) ir antinksčių nepakankamumas (kortizolio kiekio sumažėjimas žemiau normos ribos).

Kortizolio kiekį reikia tirti reguliariai (žr. 4.2 skyrių), kadangi su hipokorticismu susijusių reiškinių gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpiu ir nutraukus gydymą. Rekomenduojama atlikti papildomų tyrimų, ypač esant tokioms būklėms, kai padidėja kortizolio poreikis, pavyzdžiui, pasireiškus fiziniam ar psichologiniam stresui, arba pasikeitus gretutinių vaistinių preparatų, kurie gali įtakoti osilodrostato ekspoziciją, vartojimui (žr. 4.5 skyrių). Rekomenduojama naudoti tokius laboratorinių tyrimų metodus, kuriems nebūdingas reikšmingas kryžminis reaktyvumas su kortizolio pirmtakais, tokiais kaip 11-deoksikortizolis, kurių kiekis gali padidėti gydymo osilodrostatu metu.

Pacientus reikia įspėti apie galimus su hipokorticismu susijusius požymius ir simptomus (pvz., pykinimą, vėmimą, nuovargį, pilvo skausmą, apetito sumažėjimą ir galvos svaigimą).

Hipokorticismo simptomų patiriančius pacientus reikia stebėti dėl hipotenzijos, hiponatremijos, hiperkalemijos ir (arba) hipoglikemijos pasireiškimo. Jeigu įtariamas hipokorticismas, reikia ištirti kortizolio kiekį ir apsvarstyti laikino vaistinio preparato dozės sumažinimo ar laikino gydymo osilodrostatu nutraukimo poreikį. Nutraukus gydymą osilodrostatu, kortizolio slopinimas gali tęstis kelis mėnesius nepriklausomai nuo vartotos osilodrostato dozės ir gali reikėti atlikti papildomą stebėjimą. Prireikus reikia pradėti skirti pakaitinį gydymą kortikosteroidais. Isturisa vartojimą galima atnaujinti skiriant mažesnę dozę, jei hipokorticismo simptomai išnyko ir įsitikinus, kad kortizolio kiekis yra didesnis už apatinę normos ribą neskiriant pakaitinio gydymo gliukokortikoidais.

QTc intervalo pailgėjimas

Atlikus išsamų poveikio QT intervalui tyrimą nustatyta, kad osilodrostato vartojimas buvo susijęs su nuo dozės priklausomu QT intervalo pailgėjimu (skiriant didžiausią rekomenduojamą 30 mg dozę, apskaičiuotas vidutinis didžiausias QTcF intervalo pailgėjimas buvo +5,3 ms), o tai gali sukelti širdies aritmijas (žr. 5.1 skyrių). Klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta nepageidaujamų QT intervalo pailgėjimo ir kliniškai reikšmingų EKG pokyčių reakcijų.

Prieš pradedant skirti gydymą Isturisa, pirmąją savaitę nuo gydymo pradžios ir prireikus vėliau, kai kliniškai reikalinga, reikia užregistruoti elektrokardiogramą (EKG). Jeigu prieš pradedant gydymą ar vaistinio preparato vartojimo metu QTc intervalas viršija 480 ms, rekomenduojama pacientą nusiųsti

kardiologo konsultacijai. Gali prireikti laikinai sumažinti vaistinio preparato dozę ar nutraukti jo vartojimą.

Prieš pradėdant skirti Isturisa reikia koreguoti bet kokią esamą hipokalemiją, hipokalcemiją ar hipomagnezemiją, o gydymo metu reikia reguliariai tirti elektrolitų koncentracijas.

Isturisa reikia atsargiai skirti bei atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį tiems pacientams, kuriems yra QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui:

- įgimtas pailgėjusio QT intervalo sindromas,
- reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (įskaitant stazinę širdies nepakankamumą, neseniai įvykusį miokardo infarktą, nestabilią krūtinės anginą, ilgalaikę skilvelių tachikardiją, išplitusią širdies blokadą ir kliniškai reikšmingas bradikardijas), bei
- vartojami gretutiniai QT intervalą žinomai ilginantys vaistiniai preparatai (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu Isturisa skiriamas šių rizikos veiksnių turintiems pacientams, rekomenduojama dažniau registruoti EKG.

Kortikotrofinio naviko augimas

Reikia apsvarstyti gydymo osilodrostatu nutraukimo klausimą pacientams, kuriems gydymo metu atlikus MRT tyrimą patvirtinamas kortikotrofinio naviko invazinis augimas.

Vartojimas kartu su stipriais fermentų inhibitoriais ir induktoriais

Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių ir atidžiau stebėti pacientų būklę, kai gydymo osilodrostatu metu skiriama kitų vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina ar skatina daugelį fermentų, arba kai šių vaistinių preparatų vartojimas nutraukiamas (žr. 4.5 skyrių), kadangi tai gali įtakoti osilodrostato ekspoziciją ir gali sukelti nepageidaujamų reiškinių riziką (dėl galimo poveikio padidėjimo) arba sumažinti efektyvumą (dėl galimo poveikio sumažėjimo).

Vaisingo amžiaus moterys

Isturisa vartojimas gali pakenkti vaisiui. Prieš pradėdant skirti Isturisa, vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo testą, o šioms pacientėms reikia nurodyti galimą vaistinio preparato keliamą riziką vaisiui bei būtinybę naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi metu ir dar bent vieną savaitę po vaistinio preparato vartojimo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galimos farmakodinaminės sąveikos

Osilodrostato skiriant kartu su kitais preparatais, kurie žinomai įtakoja QT intervalą, pacientams, kuriems nustatyta širdies ritmo sutrikimų, gali pasireikšti QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Reikėtų apsvarstyti vaistinio preparato išplovimo laikotarpį, kai nutraukiamas gydymas kitais žinomai QT intervalą veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, pazireotidu ar ketokonazolu.

Kitų vaistinių preparatų poveikis osilodrostato farmakokinetikai

Klinikinės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos su kartu vartojamais vaistiniais preparatais, kurie slopina nešiklius arba vieną kurį nors CYP ar UGT fermentą, tikimybė yra nedidelė (žr. 5.2 skyrių).

Stiprūs fermentų inhibitoriai

Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai gydymo osilodrostatu metu skiriama arba nutraukiamas kitų vaistinių preparatų, kurie stipriai slopina daugelį fermentų, vartojimas (žr. 4.4 skyrių).

Stiprūs fermentų induktoriai

Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai gydymo osilodrostatu metu skiriama arba nutraukiamas kitų vaistinių preparatų (pvz., rifampino), kurie stipriai skatina daugelį fermentų, vartojimas (žr. 4.4 skyrių).

Osilodrostato poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Kadangi osilodrostatas ir jo pagrindinis metabolitas M34.5 gali slopinti ir (arba) skatinti daugelį fermentų ir nešiklių, jei osilodrostatas skiriamas kartu su jautriais fermentais arba transporterio substratais, kurių terapinis indeksas yra bendras, patariama laikytis bendrų atsargumo reikalavimų. Turimi sąveikos duomenys yra apibendrinti žemiau (taip pat žr. 5.2 skyrių).

Klinikiniai tyrimai

Su sveikais savanoriais asmenimis ($n = 20$) atlikto tyrimo, kai buvo paskirta vienkartinė 50 mg osilodrostato dozė ir tiriamasis vaistinių preparatų rinkinys, metu nustatyta, kad osilodrostatas yra nestiprus CYP2D6 ir CYP3A4/5 inhibitorius, nestiprus ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorius bei vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitorius.

- Poveikis CYP2D6 – dekstrometorfano (CYP2D6 substrato) ploto po kreive (AUC) geometrinių vidurkių santykis yra 1,5, kai jo skiriama kartu su osilodrostatu, lyginant su rodmeniu, nustatytu vartojant vien dekstrometorfano.
- Poveikis CYP3A4 – midazolamo (CYP3A4 substrato) AUC geometrinių vidurkių santykis yra 1,5, kai jo skiriama kartu su osilodrostatu, lyginant su rodmeniu, nustatytu vartojant vien midazolamo.
- Poveikis CYP2C19 – omeprazolo (CYP2C19 substrato) AUC geometrinių vidurkių santykis yra 1,9, kai jo skiriama kartu su osilodrostatu, lyginant su rodmeniu, nustatytu vartojant vien omeprazolo. Tačiau *in vitro* buvo pastebėta nuo laiko priklausomo slopinimo požymių, todėl kartotinių dozių vartojimo pasekmės nežinomos. Osilodrostato reikia atsargiai skirti kartu su jautriais CYP2C19 substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas.
- Poveikis CYP1A2 – kofeino (CYP1A2 substrato) AUC geometrinių vidurkių santykis yra 2,5, kai jo skiriama kartu su osilodrostatu, lyginant su rodmeniu, nustatytu vartojant vien kofeino. Tačiau *in vitro* buvo pastebėta CYP1A2 indukcijos požymių, todėl kartotinių dozių vartojimo pasekmės nežinomos. Osilodrostato reikia atsargiai skirti kartu su jautriais CYP1A2 substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas, pavyzdžiui, su teofilinu ir tizanidinu.

Su sveikais savanoriais asmenimis ($n = 24$) atlikto tyrimo duomenimis nustatyta, kad osilodrostato vartojimas (po 30 mg du kartus per parą 7 dienas prieš vartojant kartu su kombinuotu geriamuoju kontraceptiku, kurio sudėtyje yra 0,03 mg etinilestradiolio ir 0,15 mg levonorgestrelis ir tęsiant gydymą dar 5 dienas) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos etinilestradiolio AUC ir didžiausiai koncentracijai serume (C_{max}) (geometrinių vidurkių santykis buvo atitinkamai 1,03 ir 0,88) ir levonorgestrelis AUC (geometrinio vidurkio santykis: 1,02). Levonorgestrelis C_{max} nežymiai sumažėjo biologinio ekvivalento intervale (geometrinių vidurkių santykis: 0,86; 90 % pasikliautinis intervalas: 0,737-1,00). Ilgesnio indukcinio laikotarpio įtaka bei sąveika su kitais hormoniniais kontraceptikais netirtos (taip pat žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

In vitro duomenys

In vitro tyrimų, atliktų su osilodrostatu ir jo svarbiausiu metabolitu M34.5, duomenys rodo, kad vaistiniame preparate būdingos tiek slopinamosios, tiek ir skatinamosios savybės veikiant CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4/5 izofermentus, nuo laiko priklausančio CYP2C19 slopinimo savybės bei CYP2E1 ir UGT1A1 slopinimo savybės. Negalima atmesti, kad osilodrostato vartojimas gali paveikti jautrių šių fermentų substratų ekspozicijas.

In vitro tyrimų, atliktų su osilodrostatu ir jo svarbiausiu metabolitu M34.5, duomenys rodo OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ir MATE1 slopinamąsias savybes. Negalima atmesti, kad osilodrostato

vartojimas gali paveikti jautrių šių nešiklių substratų ekspozicijas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingoms moterims

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, nėštumo metu skiriamas osilodrostatas gali pakenkti vaisiui. Vaisingoms moterims prieš pradedant gydymą rekomenduojama atlikti nėštumo testą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui dar bent vieną savaitę. Jeigu vartojami kitokie nei etinilestradiolio ir levonorgestrelio sudėtyje turintys geriamieji hormoniniai kontraceptikai, rekomenduojama kartu naudoti barjerinius kontracepcijos būdus (žr. 4.5 skyrių). Isturisa negalima vartoti vaisingoms moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie osilodrostato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Isturisa negalima vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar osilodrostatas / metabolitai išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Isturisa metu ir dar bent vieną savaitę po vaistinio preparato vartojimo pabaigos žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Neturima informacijos apie osilodrostato poveikį žmonių vaisingumui. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad pasireiškia poveikis žiurkių menstruacijų ciklui ir sumažėjęs patelių vislumas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Isturisa gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientus reikia įspėti apie galimą galvos svaigimo ir nuovargio pasireiškimą (žr. 4.8 skyrių), o taip pat jiems reikia nurodyti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jeigu pasireikštų šių simptomų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Pagrindinio III fazės tyrimo metu osilodrostatu iš viso buvo gydoma 210 Kušingo liga sergančių pacientų.

Dažniausios (dažnis $\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pagrindinių III fazės tyrimų (C2301 ir C2302) metu vartojant Isturisa, buvo antinksčių nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“), nuovargis, edema, vėmimas, pykinimas, sumažėjęs apetitas, galvos skausmas, svaigulys, hipotenzija, artralgija, mialgija, tachikardija ir padidėjusi testosterono koncentracija kraujyje.

Apskritai Isturisa saugumo savybės buvo panašios visų tipų Kušingo sindromu sergantiems pacientams, kurie buvo tiriami klinikinių tyrimų metu.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (1 lentelė) išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal pasireiškimo dažnį,

pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Pirmenybinis terminas*
Endokrininiai sutrikimai	Labai dažnas	Antinksčių nepakankamumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hipokalemija, sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos svaigimas, galvos skausmas
	Dažnas	Sinkopė
Širdies sutrikimai	Labai dažnas	Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipotenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Vėmimas, pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas, hirsutizmas**, aknė**
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Mialgija, artralgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis, edema
	Dažnas	Bendrasis negalavimas
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs testosterono kiekis kraujyje**, padidėjęs kortikotropinio hormono aktyvumas kraujyje
	Dažnas	Elektrokardiogramoje nustatomas pailgėjęs QT intervalas, padidėjęs transaminazių aktyvumas
* Kai kurie terminai nurodo apibendrintą terminą dviejų ar daugiau MedDRA klasifikacijos pirmenybinių terminų, kurie buvo įvertinti kaip kliniškai panašūs. Terminas „antinksčių nepakankamumas“ apima terminus „gliukokortikoidų stoka“, „ūminis antinksčių žievės nepakankamumas“, „steroidų nutraukimo sindromas“, „sumažėjęs laisvojo kortizolio kiekis šlapime“, „sumažėjęs kortizolio kiekis“.		
** Nustatyta moterims.		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Osilodrostato sukeltas CYP11B1 slopinimas susijęs su antinksčių steroidų pirmtakų kaupimusi ir padidėjusiu testosterono kiekiu. Klinikinio osilodrostato tyrimo duomenimis, vidutinė testosterono koncentracija moterims padidėjo nuo aukštų normalių reikšmių tyrimo pradžioje iki viršutinę normos ribą viršijančių reikšmių. Šios koncentracijos grįždavo į normaliąsias vertes, kai gydymas būdavo nutraukiamas. Testosterono koncentracijos padidėjimas kai kurioms pacientėms buvo susijęs su nesunkaus ar vidutinio sunkumo hirsutizmo ar aknės pasireiškimo atvejais.

Klinikinių tyrimų metu kai kuriems Kušingo liga sirgusiems ir osilodrostato vartojusiems pacientams nustatytos daugiau kaip 10 kartų viršutinę normos ribą viršijančios adrenokortikotropinio hormono (AKTH) aktyvumo reikšmės (žr. 5.1 skyrių), o tai gali būti susiję su žemiau apatinės normos ribos sumažėjusiomis kortizolio kiekio reikšmėmis.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta

nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus vaistinio preparato gali pasireikšti sunkus hipokorticismas. Hipokorticismą rodantys požymiai ir simptomai gali apimti pykinimą, vėmimą, nuovargį, sumažėjusį kraujospūdį, pilvo skausmą, apetito sumažėjimą, galvos svaigimą ir sinkopę.

Įtariant perdozavimą, reikia nutraukti Isturisa vartojimą, ištirti kortizolio kiekį ir prireikus paskirti pakaitinį gydymą kortikosteroidais. Gali reikėti atidžiai stebėti pacientų būklę, įskaitant QT intervalo, kraujospūdžio, gliukozės koncentracijos, skysčių ir elektrolitų pusiausvyros stebėjimą, kol paciento būklė stabilizuosis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kortikosteroidų kiekį mažinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – H02CA02

Veikimo mechanizmas

Osilodrostatas yra kortizolio sintezės inhibitorius. Jis stipriai slopina 11 β -hidroksilazę (CYP11B1) – fermentą, kuris atsakingas už galutinį kortizolio biosintezės antinksčiuose etapą.

CYP11B1 slopinimas yra susijęs su pirmtakų, tokių kaip 11-deoksikortizolis, kaupimusi ir kitų antinksčių biosintezės procesų, įskaitant androgenų sintezę, paspartėjimu. Sergant Kušingo liga, kortizolio koncentracijos plazmoje sumažėjimas per grįžtamąjį mechanizmą taip pat stimuliuoja AKTH sekreciją, o tai spartina steroidų biosintezę (žr. 4.8 skyrių).

Farmakodinaminis poveikis

Išsamaus osilodrostato poveikio QT intervalui tyrimo (n =86; dalyvavo vyriškosios ir moteriškosios lyties sveiki savanoriai asmenys) duomenimis, didžiausi QTcF intervalo trukmės skirtumai, lyginant su placebo poveikiu, buvo 1,73 ms (90 % PI: 0,15; 3,31) skiriant 10 mg dozę ir 25,38 ms (90 % PI: 23,53; 27,22) skiriant supratertapinę 150 mg dozę. Remiantis šių rezultatų interpoliacija apskaičiuota, kad skiriant didžiausią rekomenduojamą 30 mg dozę, vidutinis didžiausias QTcF intervalo pailgėjimas yra +5,3 ms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Osilodrostato veiksmingumas ir saugumas endogeniniu Kušingo sindromu sergantiems suaugusiems pacientams buvo vertinami dviem III fazės daugiacentriniais tyrimais (C2301 ir C2302).

Tyrimas C2301 yra atsitiktinių imčių, vaistinio preparato vartojimo nutraukimo (VN) tyrimas, o tyrimas C2302 yra dvigubai koduotas atsitiktinių imčių osilodrostato palyginimo su placebo tyrimas.

Tyrimas C2301

Tyrimą C2301 sudarė 26 savaitių trukmės atvirasis vienos šakos osilodrostato vartojimo laikotarpis, paskesnis 8 savaitių trukmės dvigubai koduotas atsitiktinių imčių vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpis, kurio metu pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama osilodrostato arba placebo, bei vėlesnis atvirasis 14 savaitių trukmės osilodrostato vartojimo laikotarpis. Pacientai, kuriems vartojant osilodrostatą išliko klinikinė nauda, galėjo toliau būti tiriami ilgalaikiu tęstiniu laikotarpiu, kol paskutinio paciento dalyvavimo tyrime trukmė siekė 72 savaites, kad būtų surinkti išsamūs veiksmingumo ir saugumo duomenys.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai apėmė Kušingo liga sergančius pacientus (patvirtinus perteklinę adrenokortikotropinio hormono sintezę hipofizėje), kai tyrimo atrankos laikotarpiu vidutinė laisvojo kortizolio kiekio šlapime (vLKŠ), apskaičiuota ištyrus tris paros šlapimo mėginius) reikšmė buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą (VNR).

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 137 suaugę pacientai. Vidutinis pacientų amžius buvo 41,2 metų, o dauguma buvo moteriškosios lyties (77 %). Septyni pacientai buvo 65 metų ar vyresni. Anksčiau pacientams skirti gydymo metodai buvo tokie: chirurginis hipofizės gydymas 88 % pacientų ir ankstesnis medikamentinis gydymas 75 % pacientų. Pradinio vLKŠ rodmens vidurkis ir mediana buvo atitinkamai 1 006,0 nmol/24 val. (7 x VNR) ir 476,4 nmol/24 val. (3 x VNR) (VNR: 138 nmol/24 val.). Gretutinės ligos tyrimo pradžioje buvo šios: hipertenzija (67,9 % pacientų), nutukimas (29,9 %), cukrinis diabetas (21,9 %) ir osteoporozė (27,7 %).

Pacientams buvo paskirta pradinė po 2 mg du kartus per parą osilodrostato dozė, kuri galėjo būti didinama, atsižvelgiant į individualią pacientų reakciją ir vaistinio preparato toleravimą pradinio 12 savaičių trukmės laikotarpio metu. Pacientai, kuriems per vėlesnį 12 savaičių trukmės laikotarpį dozė daugiau nebuvo didinama ir kuriems 24-ąją savaitę vLKŠ rodmuo buvo $\leq$ VNR, atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems nuo 26-osios savaitės 8 savaites buvo skiriama osilodrostato arba atitinkamo placebo (dvigubai koduotas atsitiktinių imčių vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpis). Vėliau pacientams iki tyrimo pabaigos atviruoju būdu vėl buvo skiriama osilodrostato. 26-ąją savaitę 71 pacientui atsitiktine tvarka santykiu 1:1 toliau buvo skiriama osilodrostato (n = 36) arba gydymas buvo keičiamas į placebo vartojimą (n = 35). Pacientai, kurie 24-ąją savaitę nebuvo tinkami šiai atsitiktinei atrankai (n = 47), toliau atviruoju būdu tęsė gydymą osilodrostatu. Devyniolika pacientų nutraukė dalyvavimą anksčiau negu 26-ąją savaitę. 113 pacientų užbaigė 48-ąją savaitę, o 106 pacientai buvo įtraukti į tęstinę tyrimo fazę. Dar 8 pacientai nutraukė dalyvavimą tyrime tarp 48-osios ir 72-osios savaičių.

Pagrindinis tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kuriems 34-ąją savaitę (pasibaigus 8 savaičių trukmės atsitiktinai parinktam vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpiui) buvo pasiekta pilna reakcija į gydymą, santykį tarp tų tiriamųjų asmenų grupių, kuriems atsitiktine tvarka buvo tęsiamas veikliojo vaistinio preparato vartojimas arba placebo skyrimas. Analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį, pilna reakcija į gydymą buvo apibrėžiama kaip pasiekta vLKŠ reikšmė $\leq$ VNR 34-ąją savaitę. Pacientai, kuriems per atsitiktinai parinktą nutraukimo laikotarpį vaistinio preparato dozė buvo didinama arba kurie nutraukė atsitiktinai parinktą gydymą, buvo vertinami kaip nereaguojantys į gydymą. Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo įvertinti pilnos reakcijos į gydymą, pasiektos 24-ąją savaitę, dažnį. Analizuojant svarbiausiąją antrinę vertinamąją baigtį pacientai, kuriems vaistinio preparato dozė buvo didinama tarp 12-osios ir 24-osios savaičių, bei pacientai, kuriems 24-ąją savaitę nebuvo nustatyta vLKŠ reikšmė, buvo vertinami kaip nereaguojantys į gydymą.

Rezultatai

Tyrimo C2301 metu buvo pasiektos pagrindinė ir svarbiausiosios antrinės vertinamosios baigtys (2 lentelė).

vLKŠ rodmens mediana sumažėjo iki 62,5 nmol/24 val. (-84,1 % pokytis nuo pradinių reikšmių, n = 125) 12-ąją savaitę, iki 75,5 nmol/24 val. (-82,3 %, n = 125) 24-ąją savaitę, iki 63,3 nmol/24 val. (-87,9 %, n = 108) 48-ąją savaitę ir iki 64 nmol/24 val. (-86,6 %, n = 96) 72-ąją savaitę.

Laiko iki pirmojo normą atitinkančio vLKŠ rodmens mediana, didinant tyrimo metu skiriamą dozę, buvo 41 diena.

2 lentelė. Svarbiausieji rezultatai: III fazės tyrimas su Kušingo liga sergančiais pacientais (C2301 tyrimas)

	Osilodrostatas n = 36	Placebas n = 34	
Pagrindinė vertinamoji baigtis: į gydymą reagavusių pacientų dalis, pasibaigus atsitiktinai parinktam vaistinio preparato vartojimo nutraukimo laikotarpiui (34-oji savaitė) n (%) (95 % PI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Atsako dažnio skirtumas (šansų santykis): osilodrostato poveikio palyginimas su placebo poveikiu	13,7 (3,7; 53,4) 2-krypčio p reikšmė < 0,001		
Antrinės vertinamosios baigtys			Visi pacientai N = 137
Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis: Pacientų dalis, kuriems 24-ąją savaitę pasiekta vLKŠ reikšmė ≤ VNR ir kuriems po 12-osios savaitės vaistinio preparato dozė nebuvo didinama (95 % PI)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Visiškos vLKŠ reakcijos dažnis (vLKŠ ≤ VNR) 48-ąją savaitę (95 % PI)			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Visiškos vLKŠ reakcijos dažnis (vLKŠ ≤ VNR) 72-ąją savaitę (95 % PI)			86 (62,8 %) (54,1; 70,9)
vLKŠ – vidutinis laisvojo kortizolio kiekis šlapime; VNR – viršutinė normos riba; PI – pasikliautinis intervalas; atsakas – vLKŠ < VNR.			

Tyrimo metu nustatytas širdies ir kraujagyslių sistemos bei metabolinių rodiklių pagerėjimas (3 lentelė), o 85,6 % pacientų, apie kurių įvertinimus turima duomenų, 48-ąją savaitę nustatytas pagerėjimas bent pagal vieną fizinį Kušingo ligos požymį. Stebint ilgesnį laiką, Kušingo ligos širdies ir kraujagyslių sistemos bei metabolinių rodiklių bei fizinių požymių pagerėjimas išliko.

3 lentelė. Širdies ir kraujagyslių sistemos bei metaboliniai rodmenys

	Pradžia	24-oji savaitė	48-oji savaitė
Sistolinis kraujospūdis (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Diastolinis kraujospūdis (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Kūno svoris (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Liemens apimtis (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c rodmuo (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Skiriant gydymą osilodrostatu taip pat pagerėjo paciento pranešamų išeičių vertinimas. Pagerėjimas virš apskaičiuoto mažiausio reikšmingo skirtumo, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, nustatytas vertinant Sergančiųjų Kušingo liga gyvenimo kokybę (bendrąjį įvertinimo balą, Fizinių problemų poskalę ir Psichosocialinių veiksmų poskalę), EQ-5D indekso bei BDI-II (depresijos vertinimo) skales. Vidutinis Sergančiųjų Kušingo liga gyvenimo kokybės skalės įvertinimo bendrasis balas pagerėjo nuo 42,2 tyrimo pradžioje iki 58,2 (+14,0; +52,3 % pokytis nuo pradinės reikšmės) 48-ąją savaitę. Pagrindinėje fazėje nustatytas pagerėjimas išliko ir tęstinėje fazėje.

Tyrimas C2302

Tyrimui C2302 buvo taikomas dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas modelis, tyrime dalyvavo 74 Kušingo liga sergantys suaugę pacientai (iš kurių 73 buvo gydomi). Tyrimas apėmė pagrindinį 12 savaičių trukmės dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą laikotarpį ir paskesnę 36 savaičių trukmės atvirą gydymo osilodrostatu laikotarpį. Tinkamumo kriterijai buvo vidutinis laisvojo kortizolio kiekis šlapime ((vLKŠ), gautas tris kartus surinkus 24 valandų šlapimą), kuris per atranką turėjo daugiau kaip 1,3 karto viršyti viršutinę normos ribą (VNR = 138 nmol/24 val.), ir patvirtinta perteklinė AKTH sintezė hipofizėje.

Vidutinis įtrauktų pacientų amžius buvo 41,2 metų, iš jų 84 % buvo moterys. Iš viso 87,7 % pacientų prieš pradedant tyrimą buvo atlikta chirurginė operacija, o 12,3 % pacientų prieš pradedant tyrimą buvo taikyta radioterapija. Į tyrimą įtrauktų pacientų ligos istorijose buvo nurodytos šios svarbios gretutinės ligos: hipertenzija (61,6 %), nutukimas (13,7 %), cukrinis diabetas (16,4 %) ir osteoporozė (26,0 %). vLKŠ mediana ir vidutinis pradinis vLKŠ buvo atitinkamai 340,3 nmol/24 val. (2,5 x VNR) ir 431,7 nmol/24 val. (3 x VNR).

Pradiniame etape pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti santykiu 2:1, kad gautų arba po 2 mg osilodrostato du kartus per parą, arba taip pat atrodančio placebo; dozė buvo galima palaipsniui didinti kas 3 savaites iki 20 mg du kartus per parą. Pasibaigus 12 savaičių dvigubai koduotam atsitiktinių imčių laikotarpiui, visi pacientai buvo atviru būdu gydomi osilodrostatu. Pradinė dozė buvo po 2 mg du kartus per parą. Pacientams, kurie 12 savaičių dvigubai koduotoje atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamoje fazėje kasdien vartojo po < 2 mg du kartus per parą, toliau buvo skiriama paskutinė pirmojo laikotarpio dozė, nepaisant gydymo.

Pagrindinis tyrimo tikslas buvo palyginti, kokiai pacientų daliai tarp atsitiktinių imčių būdu atrinktųjų vartoti osilodrostatą ir tarp atsitiktinių imčių būdu atrinktųjų vartoti placebo 12 savaičių placebo kontroliuojamo laikotarpio pabaigoje buvo pasiektas visiškas atsakas (vLKŠ ≤ VNR). Laikoma, kad pacientams, kurie nutraukė atsitiktinių imčių būdu skirtą gydymą arba placebo kontroliuojamu laikotarpiu nutraukė tyrimą, atsako negauta. Svarbiausias antrinis tikslas buvo įvertinti osilodrostatu gydytų pacientų dalį, kuriai abiejose grupėse 36-ąją savaitę buvo pasiektas atsakas (vLKŠ ≤ VNR). Dozės sumažinimas ir laikinas vartojimo nutraukimas saugumo sumetimais nebuvo laikyti trukdžiais, kad pacientai būtų laikomi pasiekusiais visišką atsaką pagal pagrindinę antrinę vertinamąją baigtį.

Rezultatai

Tyrimo C2303 rezultatai atitiko pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį (pacientų, kuriems 12 savaičių placebo kontroliuojamo laikotarpio pabaigoje buvo pasiektas visiškas atsakas, dalį).

4 lentelė. III fazės tyrimo (C2303) pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai

	Osilodrostatas n = 48	Placebas n = 25	
Pagrindinė vertinamoji baigtis: Visiško atsako dažnis 12 savaičių placebo kontroliuojamo laikotarpio pabaigoje (95 % PI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Atsako dažnio skirtumas (šansų santykis): osilodrostatas palyginti su placebo	43,4 (7,1; 343,2) dvipusė p-vertė < 0,0001		
Antrinės vertinamosios baigtys			Visi pacientai N = 73
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys: osilodrostatu gydytų pacientų dalis, kuriai abiejose grupėse po 36 gydymo savaičių buvo pasiektas visiškas atsakas (95 % PI)			59/73 (80,8 %) (69,9; 89,1)
vLKŠ: vidutinis laisvojo kortizolio kiekis šlapime; VNR: viršutinė normos riba; PI: pasikliautinis intervalas; atsakas: vLKŠ ≤ VNR.			

Apskritai gydant osilodrostatu vLKŠ nuolat mažėjo. 12-ąją savaitę osilodrostatu gydytiems pacientams vidutinis vLKŠ buvo sumažėjęs nuo 342,2 nmol/24 val. (2,5 x VNR) iki 49,2 nmol/24 val. (0,4 x VNR; pokytis nuo pradinės reikšmės -83,6 %), o placebo vartojusiems pacientams vidutinis vLKŠ buvo sumažėjęs nuo 297,6 nmol/24 val. (2,2 x VNR) iki 305,5 nmol/24 val. (2,2 x VNR; pokytis nuo pradinės reikšmės +4,5 %).

Pacientams, gydytiems osilodrostatu, vidutinis laikas iki pirmojo normalaus vLKŠ nustatymo, didinant tyrimo metu skiriamą dozę, buvo 35 dienos.

Gydant osilodrostatu pagerėjo su širdies ir kraujagyslių sistema susiję klinikiniai ir metaboliniai rodikliai (pvz., gliukozės kiekis nevalgius, sistolinis kraujospūdis (SKS), diastolinis kraujospūdis (DKS), svoris ir juosmens apimtis), susiję su Kušingo liga. Šių parametų pagerėjimas jau buvo pastebėtas placebo kontroliuojamo laikotarpio pabaigoje (12-ąją savaitę) ir išliko atviru būdu taikomo gydymo laikotarpiu (nuo 12-osios iki 48-osios savaitės).

Placebu kontroliuojamu laikotarpiu pastebėta tendencija, kad osilodrostatą vartojusiems pacientams pagerėjo fiziniai Kušingo ligos rodikliai, palyginti su placebo grupe. Išimtyms buvo veido raudonis, strijos ir proksimalinės raumenų dalies atrofija.

Kitos Kušingo sindromo priežastys

Osilodrostato veiksmingumas taip pat buvo įvertintas 9 suaugusiems pacientams japonams, sergantiems Kušingo sindromu dėl kitų priežasčių (antinksčių adenomos, ektozinio kortikotropino sindromu ir nuo AKTH nepriklausomos makronodulinės antinksčių hiperplazijos; tyrimas C1201). 12-ąją savaitę (pirminė vertinamoji baigtis) visiškai atsakas ($vLK\dot{S} \leq VNR$) buvo nustatytas 6 pacientams (66,7 %), o dalinis atsakas ($vLK\dot{S}$ sumažėjo bent 50 %) – dar vienam pacientui (11,1 %). Vidutinė tyrimo metu skiriama dozė buvo 2,6 mg per parą (ribos: 1,3-7,5 mg per parą). Vidutinė šio tyrimo gydymo trukmė buvo 24 savaitės, o ilgalaikė ekspozicija buvo ribota.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti osilodrostato tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis antinksčių žievės hiperfunkcijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Osilodrostatas yra labai tirpi ir labai greitai prasiskverbianti medžiaga (1-osios klasės pagal BCS klasifikaciją). Ji greitai rezorbuojama ($t_{max} \sim 1$ val.) ir manoma, kad per burną pavartoto vaistinio preparato absorbcija žmonėms yra beveik visiška. Pusiausvyrinė apykaita pasiekama 2-ąją dieną.

Vaistinio preparato vartojimas valgio metu neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos absorbcijai. Su sveikais tiriamaisiais asmenimis atlikto tyrimo ($n = 20$) duomenimis, paskyrus vienkartinę 30 mg osilodrostato dozę kartu su daug riebalų turinčiu maistu nustatyti nedaug sumažėję AUC ir C_{max} rodmenys – atitinkamai 11 % ir 21 %, o t_{max} rodmenys mediana pailgėjo nuo 1 valandos iki 2,5 valandos.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo stebėta kliniškai reikšmingos akumuliacijos. Skiriant nuo 2 mg iki 30 mg dozes, apskaičiuotasis akumuliacijos santykis buvo 1,3.

Pasiskirstymas

Osilodrostato tariamo pasiskirstymo tūrio (V_z/F) mediana yra maždaug 100 litrų. Osilodrostato ir jo svarbiausiojo metabolito M34.5 junginasis su baltymais yra nedidelis (mažesnis kaip 40 %) ir nepriklausantis nuo koncentracijos. Osilodrostato koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,85.

Osilodrostatas nėra nešiklių OATP1B1 ar OATP1B3 substratas.

Biotransformacija

Su sveikais savanoriais asmenimis atlikto preparato absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir ekskrecijos tyrimo (ADME tyrimo) metu paskyrus vienkartinę 50 mg [^{14}C]-osilodrostato dozę buvo nustatyta, kad preparato metabolizmas, atrodo, yra svarbiausias osilodrostato klirenso mechanizmas, kadangi ~80 % suvartotos dozės buvo pašalinama metabolitų pavidalu. Nustatyti trys svarbiausi

metabolitai plazmoje (M34.5, M16.5 ir M24.9), kurie sudarė atitinkamai 51 %, 9 % ir 7 % suvartotos dozės. M34.5 ir M24.9 metabolitų pusinės eliminacijos trukmės yra ilgesnės nei osilodrostato, todėl vaistinio preparato skiriant du kartus per parą galima tikėtis nedidelės šių metabolitų akumuliacijos. Po vaistinio preparato dozės vartojimo ilgainiui stebimas radioaktyviuoju izotopu žymėto osilodrostato AUC rodmenys sumažėjimas tiksliai atitiko M34.5 metabolito radioaktyvumo didėjimą.

Šlapime buvo nustatyta trylika metabolitų, o svarbiausieji iš jų buvo trys – M16.5, M22 (M34.5 gliukuronidas) ir M24.9, kurie sudarė atitinkamai 17 %, 13 % ir 11 % suvartotos dozės. Svarbiausiojo šlapime aptinkamo metabolito M16.5 (tiesioginio N-gliukuronido) susidarymą katalizavo UGT1A4, 2B7 ir 2B10 fermentai. Mažiau kaip 1 % suvartotos dozės su šlapimu buvo pašalinama kaip M34.5 metabolitas (di-oksiduotas osilodrostas), tačiau 13 % suvartotos dozės sudarė M22 metabolitas (M34.5-gliukuronidas). M34.5 metabolito susidaryme CYP fermentai nedalyvavo.

Osilodrostato metabolizme dalyvauja daug CYP fermentų ir UDP gliukuronoziltransferazių, ir nė vienas fermentas nelemia daugiau kaip 25 % bendrojo vaistinio preparato klirensa. Svarbiausieji CYP fermentai, dalyvaujantys osilodrostato metabolizme, yra CYP3A4, 2B6 ir 2D6. Nustatyta, kad visi CYP fermentai lemia 26 %, visi UGT fermentai lemia 19 %, o su CYP ar su UGT nesusijęs metabolizmas lemia apie 50 % bendrojo vaistinio preparato klirensa. Be to, osilodrostatui *in vitro* būdingas didelis pralaidumas į vidines terpes, nedidelis šalinimo santykis, o inhibitoriai vidutiniškai įtakoja jo šalinimo santykį. Tai rodo, kad klinikinės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos su kartu skiriamais vaistiniais preparatais, kurie slopina nešiklius arba vieną kurį nors CYP ar UGT fermentą, tikimybė yra nedidelė.

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad metabolitai neprisideda prie farmakologinio osilodrostato poveikio.

Eliminacija

Osilodrostato pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 4 valandos.

ADME tyrimo duomenimis, didesnioji (91 %) radioaktyviuoju izotopu žymėto osilodrostato dozės dalis buvo pašalinama su šlapimu, ir tik nedidelis vaistinio preparato kiekis buvo pašalinamas su išmatomis (1,6 % suvartotos dozės). Nedidelė dozės dalis, kuri buvo pašalinama su šlapimu nepakitusio osilodrostato pavidalu (5,2 %), rodo, kad preparato metabolizmas yra svarbiausias vaistinio preparato klirensa mechanizmas žmonių organizmuose.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ekspozicijos rodmenys (AUC_{inf} ir C_{max}) didėjo labiau nei būtų proporcinga dozei, kai buvo skiriamos terapinio intervalo dozės.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos (taip pat žr. 4.5 skyrių)

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad nei osilodrostas, nei jo pagrindinis metabolitas M34.5 kliniškai reikšmingose koncentracijose neslopina šių fermentų ir nešiklių: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 ir MATE2-K. Kadangi skiriant kartotines dozes susidaranti M34.5 metabolito ekspozicija dar nebuvo nustatyta, *in vitro* pastebėtos vaistinių preparatų ir M34.5 metabolito sąveikos klinikinė reikšmė nežinoma.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrimo su 33 tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo įvairaus laipsnio ir kuriems buvo paskirta vienkartinė 30 mg osilodrostato dozė, metu buvo nustatyta, kad AUC_{inf} rodmuo buvo 1,4 karto ir 2,7 karto didesnis atitinkamai vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir sunkaus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimo kohortose. C_{max} rodmuo buvo 15 % ir 20 % mažesnis atitinkamai vidutinio sunkumo ir sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo kohortose. Galutinės

pusinės eliminacijos laikas pailgėjo iki 9,3 valandos ir iki 19,5 valandos atitinkamai vidutinio sunkumo ir sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo kohortose. Nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*) neturėjo reikšmingos įtakos ekspozicijai. Kepenų funkcijos sutrikimo laipsnis neturėjo įtakos preparato absorbcijos greičiui.

Inkstų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrimo su 15 tiriamųjų asmenų, kurių inkstų funkcija buvo įvairaus laipsnio ir kuriems buvo paskirta vienkartinė 30 mg osilodrostato dozė, metu buvo nustatyta, kad asmenims su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, galutinės stadijos inkstų liga ir normali inkstų funkcija sisteminė osilodrostato ekspozicija buvo panaši.

Rasė/etninė grupė ir kūno svoris

Santykinis biologinis prieinamumas pacientams azijiečiams buvo maždaug 20 % didesnis nei kitų etninių grupių pacientams. Nebuvo nustatyta, kad kūno svoris būtų reikšmingas šio skirtumo veiksnys.

Amžius ir lytis

Amžius ir lytis neturėjo reikšmingos įtakos osilodrostato ekspozicijai suaugusiesiems. Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių senyvų pacientų skaičius buvo nedidelis (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis duomenimis, pagrindiniai preparato veikiami taikininiai organai yra centrinė nervų sistema, kepenys, moteriškieji reprodukciniai organai ir antinksčiai. Ilgalaičių (26 savaitių ir 39 savaitių trukmės) tyrimų duomenimis, susidarančios koncentracijos, kai nepasireiškia nepageidaujamas poveikis (*NOAEL*) kepenims, reprodukciniams organams ir antinksčiams buvo bent keturis kartus didesnės nei klinikinė ekspozicija žmonėms (vertinant pagal AUC rodmenį). Žiurkėms, pelėms ir šunims nustatytas poveikis CNS (agresyvumas, padidėjęs jautrumas lietimui ir padidėjęs ar sumažėjęs aktyvumas). Poveikio CNS *NOAEL* rodmuo buvo maždaug 2 kartus didesnis nei ekspozicija žmonėms (vertinant pagal laisvojo preparato C_{max} rodmenį ir lyginant su jautriausiomis gyvūnų rūšimis).

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Genotoksinio poveikio tyrimai, atlikti *in vitro* bakterijų sistemose bei *in vitro* ir *in vivo* žinduolių sistemose kartu su metabolizmo aktyvavimu arba be jo, nerodo tiesioginės rizikos žmonėms. Su žiurkėmis ir pelėmis atliktų kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, pastebėtas padidėjęs hepatoceliulinės adenomos ar karcinomos (skiriant mažesnes dozes patinams nei patelėms) bei skydliaukės folikulinei adenomai ar karcinomai būdingų navikinių pokyčių (tik žiurkių patinams) pasireiškimo dažnis. Tikėtina, kad šie radiniai yra specifiški graužikams, todėl nėra reikšmingi žmonėms.

Toksinis poveikis vaisingumui ir reprodukcijai

Su triušiais ir žiurkėmis atliktų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu buvo nustatytas toksinis poveikis embrionams ir vaisiams (padaugėjo embrionų rezorbcijos atvejų, sumažėjo vaisių gyvybingumas, sumažėjo vaisių svoris, pasireiškė išorinių apsigimimų ir vidaus organų ar skeleto apsigimimų) bei teratogeninis poveikis, kai buvo skiriamos patelėms toksinės dozės. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, *NOAEL* rodmuo buvo 10 kartų didesnis nei žmonėms susidaranti ekspozicija (pagal AUC rodmenį); o poveikio žiurkių vislumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi tyrimo duomenimis, *NOAEL* rodmuo buvo 8-73 kartus didesnis nei žmonėms susidaranti ekspozicija (pagal AUC rodmenį). Poveikio triušių embrionų vystymuisi tyrimo duomenimis, *NOAEL* rodmuo patelėms ir vaisiams buvo 0,6 karto, lyginant su žmonėms susidaranti ekspozicija (pagal AUC rodmenį).

Toksinis poveikis gyvūnų jaunikliams

Su žiurkių jaunikliais atliktų toksinio poveikio tyrimų rezultatai didžia dalimi atitiko su suaugusiomis žiurkėmis atliktų tyrimų duomenis. Skiriant dideles dozes pastebėtas vėlesnis lytinis brendimas, tačiau po 6 savaičių trukmės atsistatymo laikotarpio nebuvo nustatyta poveikio bendrajai reprodukinei veiklai ar rodmenims. Nenustatyta poveikio ilgųjų kaulų augimui ar elgsenai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas

1 mg tabletė

Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

5 mg tabletė

Geltonasis geležies oksidas (E172)

10 mg tabletė

Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25° C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Al/Al lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 tablečių.
Pakuotėje yra 60 tablečių (6 lizdinės plokštelės po 10 tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Isturisa 1 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/19/1407/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. sausio 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. spalio. 07 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Isturisa 1 mg plėvele dengtos tabletės
osilodrostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg osilodrostato (fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25° C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1407/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Isturisa 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Isturisa 1 mg tabletės
osilodrostatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Recordati Rare Diseases

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Isturisa 5 mg plėvele dengtos tabletės
osilodrostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg osilodrostato (fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25° C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1407/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Isturisa 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Isturisa 5 mg tabletės
osilodrostatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Recordati Rare Diseases

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Isturisa 10 mg plėvele dengtos tabletės
osilodrostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg osilodrostato (fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25° C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1407/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Isturisa 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Isturisa 10 mg tabletės
osilodrostatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Recordati Rare Diseases

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Isturisa 1 mg plėvele dengtos tabletės
Isturisa 5 mg plėvele dengtos tabletės
Isturisa 10 mg plėvele dengtos tabletės
osilodrostatas (*osilodrostatum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Isturisa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Isturisa
3. Kaip vartoti Isturisa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Isturisa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Isturisa ir kam jis vartojamas

Kas yra Isturisa

Isturisa – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos osilodrostato.

Kam Isturisa vartojamas

Isturisa vartojamas endogeniniu Kušingo sindromu sergančių suaugusiųjų gydymui. Tai būklė, kai organizme gaminama per daug kortizoliu vadinamo hormono. Dėl per didelio kortizolio kiekio gali pasireikšti įvairių simptomų, tokių kaip padidėjęs kūno svoris (ypatingai aplink liemenį), mėnulio formos veidas, greitas kraujosruvų susidarymas, nereguliarus mėnesinių ciklas, padidėjęs kūno ir veido plaukuotumas bei bendrojo silpnumo, nuovargio ar negalavimo pojūtis.

Kaip veikia Isturisa

Isturisa blokuoja pagrindinį fermentą, kuris gamina kortizolį antinksčiuose. Dėl šio poveikio sumažėja kortizolio gamyba ir palengvėja endogeninio Kušingo sindromo sukeliama simptomai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Isturisa

Isturisa vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija osilodrostatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Isturisa.

Pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Isturisa, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų:

- jeigu Jums yra širdies veiklos sutrikimas arba širdies ritmo sutrikimas, pavyzdžiui, nereguliarus širdies plakimas, įskaitant tokią būklę, kuri vadinama pailgėjusio QT intervalo sindromu (QT

- intervalo pailgėjimu);
- jeigu sergate kepenų liga; tokiu atveju gydytojui gali reikėti pakeisti Jūsų vartojamą Isturisa dozę.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu gydymosi Isturisa metu Jums pasireikštų kurie nors du ar daugiau iš toliau nurodytų simptomų. Tai gali rodyti, kad Jums pasireiškė antinksčių nepakankamumas (sumažėjo kortizolio kiekis):

- silpnumas;
- svaigulys;
- nuovargis;
- apetito stoka;
- pykinimas (šleikštulys);
- vėmimas.

Nutraukus gydymą Isturisa, šie simptomai gali tęstis kelis mėnesius. Kreipkitės į gydytoją, nes gali būti reikalingas papildomas stebėjimas ir (arba) gydymas.

Prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu atliekami tyrimai

Prieš paskirdamas gydymą ir reguliariai Jūsų gydymo metu gydytojas nurodys atlikti kraujo ir (arba) šlapimo tyrimus. Šie tyrimai reikalingi norint nustatyti galimus magnio, kalcio ir kalio koncentracijų pokyčius Jūsų organizme, taip pat išmatuoti kortizolio kiekį. Priklausomai nuo gautų tyrimų rezultatų, gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą vaisto dozę.

Šis vaistas gali sukelti nepageidaujamą poveikį širdies veiklai (vadinamąjį QT intervalo pailgėjimą). Todėl prieš paskirdamas gydymą ir Jūsų gydymo metu gydytojas stebės taip pat stebės šį galimą poveikį, registruodamas elektrokardiogramą (EKG).

Jeigu Kušingo sindromą Jums sukėlė gerybinis posmegeninės liaukos navikas (vadinamas adenoma), gydytojas gali nuspręsti nutraukti Jūsų gydymą, jeigu posmegeninės liaukos tomografinis tyrimas rodo, jog adenoma išplito į gretimas sritis.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų pacientams. Taip yra dėl to, kad trūksta duomenų apie vaisto poveikį šiems pacientams.

Kiti vaistai ir Isturisa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Ypatingai svarbu, kad gydytojui pasakytumėte apie bet kuriuos iš toliau nurodytų vaistų:

- nepageidaujamą poveikį širdies veiklai (vadinamąjį QT intervalo pailgėjimą) galinčius sukelti vaistus. Įskaitant vaistus, vartojamus esant nereguliariam širdies plakimui, pvz., chinidiną, sotalolį ir amiodaroną; vaistus nuo alergijos (antihistamininius vaistus); antidepresantus, tokius kaip amitriptiliną ir vaistus, skirtus psichinės sveikatos sutrikimams gydyti (antipsichoziniai vaistai); antibiotikus, kaip: makrolidus, fluorochinolonus arba imidazolą; ir kitus vaistus, skirtus Kušingo ligai gydyti (pazireotidą, ketokonazolą);
- teofiliną (vartojamą kvėpavimo sutrikimams gydyti) ar tizanidiną (vartojamą raumenų skausmui ir raumenų mėšlungiui gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Šio vaisto negalima vartoti nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu, nebent taip nurodė gydytojas. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Kontracepcija

Pastoti galinčios moterys gydymosi šiuo vaistu metu ir vieną savaitę po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Prieš pradėdama vartoti Isturisa paklauskite gydytojo apie kontracepcijos poreikį Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymosi Isturisa metu gali pasireikšti galvos svaigimas ir nuovargis. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu Jums pasireikštų šių simptomų.

Isturisa sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Isturisa

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta pradinė dozė yra po dvi 1 mg tabletės du kartus per parą (maždaug kas 12 valandų). Iš Azijos kilusiems pacientams bei kepenų ligomis sergantiems pacientams gali reikėti skirti mažesnę pradinę dozę (po vieną 1 mg tabletę du kartus per parą).

Jums pradėjus gydymą, gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą vaisto dozę. Tai priklausys nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą. Didžiausia rekomenduojama dozė yra po 30 mg du kartus per parą.

Isturisa tabletes reikia vartoti per burną, jas galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Isturisa dozę?

Jeigu suvartojote didesnę Isturisa dozę nei turėjote ir prastai jaučiatės (pavyzdžiui, jeigu jaučiate silpnumą, svaigulį, nuovargį ar pykinimą arba jeigu Jums pasireiškia vėmimas) arba jeigu kas nors kitas netyčia pavartojo Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją arba vykite į ligoninę. Gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Isturisa

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Užut tą darius, tiesiog palaukite, kol bus laikas kitos dozės vartojimui ir kitą dozę vartokite įprastu laiku.

Nustojus vartoti Isturisa

Nenutraukite Isturisa vartojimo, nebent tą padaryti nurodė gydytojas. Nutraukus gydymą Isturisa, Jūsų patiriami ligos simptomai gali atsinaujinti.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Prašytume ypatingą dėmesį atkreipti į toliau nurodytą informaciją:

- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų širdies veiklos sutrikimas arba širdies ritmo sutrikimas, pavyzdžiui, greitas ir nereguliarus širdies plakimas, net kai esate ramybės būsenoje, pagreitėjęs širdies plakimas, sąmonės praradimas ar alpimas (tai gali būti pailgėjusiu QT intervalu vadinamos būklės požymis, ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų pasireiškiantis šalutinis poveikis).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kurie nors du ar daugiau iš šių simptomų: silpnumas, svaigulys, nuovargis, apetito stoka, pykinimas (šleikštulys) ar vėmimas. Tai gali rodyti, kad Jums pasireiškė antinksčių nepakankamumas (sumažėjo kortizolio kiekis), ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų pasireiškiantis šalutinis poveikis. Antinksčių nepakankamumas pasireiškia, kai vartojant Isturisa per daug sumažėja kortizolio kiekis. Didesnė tikimybė pasireikšti šiam poveikiui yra sustiprėjusio streso laikotarpiu. Gydytojas koreguos šią būklę paskirdamas hormoninį vaistą arba pakeisdamas Jūsų vartojamą Isturisa dozę.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas kortizolio kiekis (antinksčių nepakankamumas);
- vėmimas;
- pykinimas (šleikštulys);
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- nuovargis (nuvargimo pojūtis);
- skysčių kaupimasis organizme ir dėl to pasireiškiantis patinimas (edema), ypač kulkšnių srityse;
- pakitę kraujo tyrimų rodmenys (rodantys padidėjusį testosterono kiekį, padidėjusį adrenokortikotropinio hormono, dar vadinamo AKTH, aktyvumą, sumažėjusį kalio kiekį);
- sumažėjęs apetitas;
- galvos svaigimas;
- pagreitėjęs širdies plakimas (tachikardija);
- mialgija (raumenų skausmas);
- artralgija (sąnarių skausmas);
- galvos skausmas;
- išbėrimas;
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
- padidėjęs veido arba kūno plaukuotumas (hirsutizmas);
- aknė (spuogai).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bendrojo negalavimo pojūtis (prasta savijauta);
- pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys;
- alpimas (sinkopė);
- neįprasta širdies elektrinė veikla, paveikianti jos ritmą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Isturisa

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25° C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Isturisa sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra osilodrostatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg osilodrostato, 5 mg osilodrostato arba 10 mg osilodrostato.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdyje: mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, kroskarmeliozės natrio druska (žr.

- 2 skyrių „Isturisa sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas;
- tabletės plėvelėje: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geležies oksidai (E172, žr. toliau), makrogolis ir talkas;
 - Isturisa 1 mg plėvele dengtose tabletėse yra geltonojo geležies oksido ir raudonojo geležies oksido,
 - Isturisa 5 mg plėvele dengtose tabletėse yra geltonojo geležies oksido,
 - Isturisa 10 mg plėvele dengtose tabletėse yra geltonojo geležies oksido, raudonojo geležies oksido ir juodojo geležies oksido.

Isturisa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Isturisa tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 60 plėvele dengtų tablečių.

1 mg tabletės yra šviesiai geltonos spalvos, apvalios, be vagelės, vienoje pusėje pažymėtos „1“. Jų skersmuo yra maždaug 6,1 mm.

5 mg tabletės yra geltonos spalvos, apvalios, be vagelės, vienoje pusėje pažymėtos „5“. Jų skersmuo yra maždaug 7,1 mm.

10 mg tabletės yra šviesiai rudai oranžinės spalvos, apvalios, be vagelės, vienoje pusėje pažymėtos „10“. Jų skersmuo yra maždaug 9,1 mm.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Tel: +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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.