

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Isturisa 1 mg apvalkotās tabletes
Isturisa 5 mg apvalkotās tabletes
Isturisa 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Isturisa 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur osilodrostata fosfātu, kas atbilst 1 mg osilodrostata (*osilodrostatum*).

Isturisa 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur osilodrostata fosfātu, kas atbilst 5 mg osilodrostata (*osilodrostatum*).

Isturisa 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur osilodrostata fosfātu, kas atbilst 10 mg osilodrostata (*osilodrostatum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Isturisa 1 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas, apaļas bikonvekso tabletes ar slīpām malām, ar sadalījuma līniju, vienā pusē iegravēts “1”. Aptuvenais diametrs ir 6,1 mm.

Isturisa 5 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, apaļas bikonvekso tabletes ar slīpām malām, ar sadalījuma līniju, vienā pusē iegravēts “5”. Aptuvenais diametrs ir 7,1 mm.

Isturisa 10 mg apvalkotās tabletes

Gaiši oranži brūnas, apaļas bikonvekso tabletes ar slīpām malām, ar sadalījuma līniju, vienā pusē iegravēts “10”. Aptuvenais diametrs ir 9,1 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Isturisa ir paredzēts endogēna Kušinga sindroma ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsti, kuriem ir pieredze endokrinoloģijā vai internajā medicīnā un kuriem ir pieeja piemērotam aprīkojumam bioķīmisko atbildes reakciju uzraudzībai, jo deva ir jāpielāgo atbilstoši pacienta terapeitiskām vajadzībām, pamatojoties uz kortizola līmeņa normalizāciju.

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 2 mg osilodrostata divas reizes dienā. Āzijas izcelsmes pacientiem ieteicama samazināta sākuma deva 1 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Devu var pakāpeniski titrēt (sākotnēji ar devas palielinājumu pa 1 vai 2 mg) atbilstoši individuālai atbildes reakcijai un panesamībai ar mērķi sasniegt normālu kortizola līmeni. Kortizola līmeni (piem., brīvo kortizolu 24 stundu urīnā, kortizola līmeni serumā/plazmā) ieteicams kontrolēt ik pēc 1-2 nedēļām, līdz tiek sasniegta laba klīniska atbildes reakcija. Pēc tam var apsvērt retāku analīžu kontroli atbilstoši klīniskām indikācijām, ja vien nav papildu uzraudzības iemeslu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Devu nedrīkst palielināt biežāk par vienu reizi 1-2 nedēļās, un tai jābūt balstītai uz kortizola līmeņa noteikšanas rezultātiem un individuālo klīnisko atbildes reakciju.

Osilodrostata deva ir jāsamazina vai ārstēšana īslaicīgi jāpārtrauc, ja kortizola līmenis ir zemāks par normas apakšējo robežu, vai ja kortizola līmenis strauji samazinās līdz normas diapazona apakšējai daļai, vai ja pacientam ir pazīmes vai simptomi, kas liecina par hipokortizolismu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Isturisa lietošanu var atsākt ar mazāku devu pēc simptomu izzušanas, ja kortizola līmenis ir virs normas apakšējās robežas bez glikokortikoīdu aizstājterapijas. Īslaicīga devas samazināšana vai īslaicīga ārstēšanas pārtraukšana var būt nepieciešama arī citu iespējamu blakusparādību ārstēšanai jebkurā ārstēšanas brīdī.

Parastā uzturošā deva klīniskajos pētījumos bija no 2 līdz 7 mg divas reizes dienā.

Maksimālā ieteicamā Isturisa deva ir 30 mg divas reizes dienā.

Ja deva tiek izlaista, pacientam jālieto nozīmētā deva nākamajā ieplānotajā laikā; nākamo devu nedrīkst dubultot.

Īpašās populācijas

Gados vecāki cilvēki

Nav pierādījumu, ka pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr dati par osilodrostata lietošanu šajā populācijā ir ierobežoti, tāpēc Isturisa šajā vecuma grupā jālieto ar piesardzību.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Brīvā kortizola līmenis urīnā (BKU) jāinterpretē piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem samazinātas BKU ekskrecijas dēļ. Šiem pacientiem jāapsver alternatīvas kortizola monitorēšanas metodes.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A* klase) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh B* klase) ieteicamā sākuma deva ir 1 mg divas reizes dienā. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C* klase) ieteicamā sākuma deva ir 1 mg vienu reizi dienā vakarā, sākotnēji palielinot devu līdz 1 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dati par lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas titrēšanas laikā var būt nepieciešama biežāka virsnieru funkcijas kontrole.

Pediatriskā populācija

Isturisa drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Isturisa var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipokortizolisms

Kortizola sintēzes inhibēšana osilodrostata darbības rezultātā ir izraisījusi ar hipokortizolismu saistītus notikumus, kā kortizola atcelšanas sindromu (simptomātisku kortizola līmeņa pazemināšanos, bet joprojām pārsniedzot normālā diapazona apakšējo robežu) un virsnieru mazspēju (kortizola līmenis zem normas robežas).

Kortizola līmenis ir jākontrolē regulāri (skatīt 4.2. apakšpunktu), jo ar hipokortizolismu saistītie notikumi var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Papildu uzraudzība ir ieteicama īpaši gadījumos, kad ir palielināts pieprasījums pēc kortizola, kā fizisks vai psiholoģisks stress, vai kad tiek mainītas vienlaicīgi lietotās zāles, kas var ietekmēt osilodrostata iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ieteicams izmantot laboratoriskās metodes, kurām nav būtiskas krusteniskas reakcijas ar kortizola prekursoriem, piemēram, 11 deoksikortizolu, kas var palielināties osilodrostata terapijas laikā.

Pacienti jābrīdina par hipokortizolisma pazīmēm un simptomiem (piemēram, slikta dūša, vemšana, nogurums, sāpes vēderā, apetītes zudums un reibonis).

Simptomātiski pacienti jānovēro, vai nerodas hipotensija, hiponatriēmija, hiperkaliēmija un/vai hipoglikēmija. Ja ir aizdomas par hipokortizolismu, jāmēra kortizola līmenis un jāapsver īslaicīga devas samazināšana vai osilodrostata lietošanas pārtraukšana. Pēc osilodrostata lietošanas pārtraukšanas kortizola supresija var saglabāties vairākus mēnešus neatkarīgi no lietotās osilodrostata devas, un var būt nepieciešama papildu uzraudzība. Ja nepieciešams, jāuzsāk kortikosteroīdu aizstājterapija. Isturisa lietošanu var atsākt pēc simptomu izzušanas ar mazāku devu, ar nosacījumu, ka kortizola līmenis ir virs normas apakšējās robežas bez glikokortikosteroīdu aizstājterapijas.

QTc pagarināšanās

Rūpīgā QT pētījumā osilodrostats bija saistīts ar devas atkarīgu QT intervāla pagarināšanos (vidējais maksimālais aprēķinātais QTcF palielinājās par +5,3 ms, lietojot lielāko ieteicamo devu 30 mg), kas var izraisīt sirds aritmijas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ziņots par tādām blakusparādībām kā QT pagarināšanās un klīniski nozīmīgas EKG izmaiņas.

Jāveic elektrokardiogrammas (EKG) pieraksts pirms Isturisa lietošanas uzsākšanas, nedēļas laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un vēlāk atbilstoši klīniskām indikācijām. Ja QTc intervāls pirms terapijas vai tās laikā pārsniedz 480 ms, ieteicama kardiologa konsultācija. Var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana.

Pirms Isturisa lietošanas jākorrigē jebkura hipokalēmija, hipokalciēmija vai hipomagnēmija, un ārstēšanas laikā periodiski jākontrolē elektrolītu līmenis.

Isturisa jālieto ar piesardzību un rūpīgi jāizvērtē ieguvumi un riski pacientiem ar QT pagarināšanās riska faktoriem, piemēram:

- iedzimts gara QT intervāla sindroms,
- izteiktas kardiovaskulāras slimības (ieskaitot sastrēguma sirds mazspēju, nesen pārciestu

miokarda infarktu, nestabilu stenokardiju, ilgstošu kambaru tahikardiju, progresējošu sirds blokādi un klīniski nozīmīgas bradiaritmijas), un
- vienlaicīgi lietotas zāles ar zināmu QT intervālu pagarinošu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Ja Isturisa lieto pacientiem ar šiem riska faktoriem, ieteicama bieža EKG kontrole.

Kortikotrofa audzēja augšana

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas MRI pārbaudīta kortikotrofa audzēja invazivitāte, jāapsver terapijas ar osilodrostatu pārtraukšana.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem enzīmu inhibitoriem un induktoriem

Ieteicams ievērot piesardzību un nodrošināt rūpīgāku uzraudzību, ja osilodrostata terapijas laikā tiek uzsāktas vai pārtrauktas vienlaikus lietotas zāles, kas spēcīgi kavē vai ierosina vairākus enzīmus (skatīt 4.5. apakšpunktu), jo tās var ietekmēt osilodrostata iedarbību un var radīt blakusparādību risku (iespējamās pastiprinātās iedarbības dēļ) vai samazināt efektivitāti (iespējamās pavājinātās iedarbības dēļ).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Isturisa var kaitēt auglim. Pirms Isturisa lietošanas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jāveic grūtniecības tests, un šīs pacientes jābrīdina par iespējamu risku auglim un nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamās farmakodinamiskas mijiedarbības

Osilodrostata lietošana kopā ar citām zālēm ar zināmu ietekmi uz QT intervālu var izraisīt QT pagarināšanos pacientiem ar zināmiem sirds ritma traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Pārejot no citiem līdzekļiem ar zināmu iedarbību uz QT intervālu, piemēram, pasireotīda vai ketokonazola, jāapsver zāļu izdalīšanās perioda ievērošana.

Citu zāļu ietekme uz osilodrostata farmakokinētiku

Klīniskas zāļu savstarpējās mijiedarbības (ZSM) iespējamība ar vienlaicīgi lietotām zālēm, kas inhibē transportierus vai vienu CYP vai UGT enzīmu, ir zema (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Spēcīgi enzīmu inhibitori

Jāievēro piesardzība, ja osilodrostata terapijas laikā tiek uzsākta vai pārtraukta vairāku spēcīgu enzīmu inhibitoru lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi enzīmu induktori

Jāievēro piesardzība, ja osilodrostata terapijas laikā tiek uzsākta vai pārtraukta vairāku spēcīgu enzīmu induktoru (piemēram, rifampīns) lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osilodrostata ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Tā kā osilodrostats un tā galvenais metabolīts M34.5 var inhibēt un / vai inducēt vairākus enzīmus un transportētājus, ieteicama vispārēja piesardzība, ja osilodrostatu lieto vienlaikus ar jutīgiem enzīmiem vai transportētāja substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu. Pieejamie mijiedarbības dati ir apkopoti zemāk (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Klīniskie pētījumi

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem (n=20), kas lietoja vienreizēju 50 mg osilodrostata devu un proves zāļu kokteili, tika konstatēts, ka osilodrostats ir vājš CYP2D6 un CYP3A4/5 inhibitors, vājš līdz mērens CYP2C19 inhibitors un mērens CYP1A2 inhibitors.

- CYP2D6 – dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāts) zemlīknes laukuma (AUC) vidējā ģeometriskā attiecība 1,5, lietojot ar osilodrostatu, salīdzinājumā, ja to lieto atsevišķi.
- CYP3A4 – midazolāma (CYP3A4 substrāts) AUC vidējā ģeometriskā attiecība 1,5, lietojot ar osilodrostatu, salīdzinājumā, ja to lieto atsevišķi.
- CYP2C19 – omeprazola (CYP2C19 substrāts) AUC vidējā ģeometriskā attiecība 1,9, lietojot ar osilodrostatu, salīdzinājumā, ja to lieto atsevišķi. Tomēr *in vitro* ir novērots no laika atkarīgas inhibīcijas signāls, tāpēc sekas pēc atkārtotas dozēšanas nav skaidras. Osilodrostats jālieto piesardzīgi, ja to vienlaikus lieto ar jutīgiem CYP2C19 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu.
- CYP1A2 – kofeīna (CYP1A2 substrāts) AUC vidējā ģeometriskā attiecība 2,5, lietojot ar osilodrostatu, salīdzinājumā, ja to lieto atsevišķi. Tomēr *in vitro* ir novērots CYP1A2 indukcijas signāls, tāpēc sekas pēc atkārtotas dozēšanas nav skaidras. Osilodrostats jālieto piesardzīgi, ja to vienlaikus lieto ar jutīgiem CYP1A2 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, teofilīnu un tizanidīnu.

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem (n=24) osilodrostam (30 mg divas reizes dienā 7 dienas pirms vienlaicīgas lietošanas ar kombinētu perorālo kontracepcijas līdzekli, kas satur 0,03 mg etinilestradiola un 0,15 mg levonorgestrela, un turpināja vēl 5 dienas) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz etinilestradiola AUC un maksimālās koncentrācijas serumā (C_{max}) (ģeometriskā vidējā attiecība: attiecīgi 1,03 un 0,88) un levonorgestrela AUC (vidējā ģeometriskā attiecība: 1,02). Levonorgestrela C_{max} nedaudz atradās ārpus bioekvivalences pieņemamā diapazona (ģeometriskā vidējā attiecība: 0,86; 90% ticamības intervāls: 0,737-1,00. Garāka indukcijas perioda un mijiedarbības ar citiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem ietekme nav pētīta (skatīt arī 4.4 un 4.6. apakšpunktu).

In vitro dati

In vitro dati par osilodrostatu un tā galveno metabolītu M34.5 norāda uz CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4/5 inhibīcijas un indukcijas potenciālu, no laika atkarīga CYP2C19 inhibitora inhibīcijas potenciālu un CYP2E1 un UGT1A1 inhibīcijas potenciālu. Nevar izslēgt, ka osilodrostats var ietekmēt jutīgo substrātu iedarbību uz šiem enzīmiem.

In vitro dati par osilodrostatu un tā galveno metabolītu M34.5 norāda uz OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 un MATE1 inhibīcijas potenciālu. Nevar izslēgt, ka osilodrostats var ietekmēt jutīgo substrātu iedarbību uz šiem transportieriem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pamatojoties uz preklīniskajiem datiem, osilodrostats var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece. Sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams veikt grūtniecības testu pirms ārstēšanas uzsākšanas. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz vienu nedēļu pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja tiek lietoti citi hormonālie kontracepcijas līdzekļi, izņemot perorālu etinilestradiola un levonorgestrela kombināciju, ieteicams lietot kontracepcijas barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Isturisa nedrīkst lietot sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju.

Grūtniecība

Dati par osilodrostata lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Isturisa grūtniecības laikā nedrīkst lietot.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai osilodrostats/ametabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Isturisa un vismaz vienu nedēļu pēc ārstēšanas pabeigšanas barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par osilodrostata ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierādīja ietekmi uz menstruālo ciklu un samazinātu mātišu fertilitāti žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Isturisa maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni un nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu) un jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja parādās šie simptomi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pivotālajos III fāzes pētījumos ar osilodrostatu ārstēti pavisam 210 pacienti ar Kušinga slimību. Visbiežākās (sastopamība $\geq 10\%$) nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pivotālajos III fāzes pētījumos (C2301 un C2302) ar Isturisa, bija virsnieru mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"), nogurums, tūska, vemšana, slikta dūša, samazināta ēstgriba, galvassāpes, reibonis, hipotensija, artralģija, mialģija, tahikardija un paaugstināts testosterona līmenis asinīs.

Isturisa drošuma profils kopumā bija konsekvents visu Kušinga sindroma veidu, kas pētīti klīniskajos pētījumos, gadījumā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības (1. tabula) ir uzskaitītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas. Katrā orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, pirmās norādot visbiežāk novērotās reakcijas. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt katrai nevēlamajai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija atbilst šādai konvencijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$); ļoti reti ($< 1/10,000$).

1. tabula Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Biežuma kategorija	Vēlamais termins*
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Virsnieru mazspēja
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hipokaliēmija, samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Reibonis, galvassāpes
	Bieži	Sinkope
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotenzija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana, slikta dūša, caureja, sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi, hirsutisms**, akne**
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija, artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums, tūska
	Bieži	Nespēks
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts testosterona līmenis asinīs**, paaugstināts kortikotropīna līmenis asinīs
	Bieži	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, paaugstināts transamināžu līmenis
* Daži termini apzīmē divu vai vairāku MedDRA vēlamo terminu, kas tika uzskatīti par klīniski līdzīgiem, grupas terminu. Termins “virsnieru mazspēja” ietver terminus “glikokortikoīdu deficīts”, “akūta virsnieru garozas mazspēja”, “steroidu atcelšanas sindroms”, “samazināts brīvais kortizols urīnā”, “samazināts kortizols”. ** Novērots sievietēm.		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Osilodrostata izraisītā CYP11B1 inhibīcija ir saistīta ar virsnieru steroidu prekursoru uzkrāšanos un testosterona līmeņa palielināšanos. Klīniskā pētījumā ar osilodrostatu vidējais testosterona līmenis sievietēm palielinājās no augsti normālā līmeņa sākotnējā stāvoklī līdz pāri augšējai normas robežai. Šīs izmaiņas regresēja, pārtraucot ārstēšanu. Testosterona līmeņa palielināšanās bija saistīta ar viegliem līdz vidēji smagiem hirsutisma vai akne gadījumiem pacientu apakšgrupā.

Adrenokortikotropā hormona (AKTH) vērtības, kas 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, klīniskajos pētījumos tika novērotas dažiem ar osilodrostatu ārstētiem Kušinga slimības pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu), un var būt saistītas ar kortizola vērtībām zem normas apakšējās robežas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana var izraisīt smagu hipokortizolismu. Pazīmes un simptomi, kas liecina par hipokortizolismu, var būt slikta dūša, vemšana, nogurums, zems asinsspiediens, sāpes vēderā, apetītes zudums, reibonis un sinkope.

Gadījumā, ja pastāv aizdomas par pārdozēšanu, Isturisa lietošana ir jāpārtrauc, jāpārbauda kortizola līmenis un, ja nepieciešams, jāuzsāk kortikosteroīdu lietošana. Var būt nepieciešama cieša uzraudzība,

ieskaitot QT intervāla, asinsspiediena, glikozes līmeņa, šķidruma un elektrolītu līdzsvara monitorēšana līdz pacienta stāvoklis stabilizējas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antikortikosteroīdi, ATĶ kods: H02CA02

Darbības mehānisms

Osilodrostats ir kortizola sintēzes inhibitors. Tas spēcīgi inhibē 11 β -hidroksilāzi (CYP11B1), enzīmu, kas ir atbildīgs par kortizola biosintēzes pēdējo posmu virsnieru dziedzerī.

CYP11B1 inhibīcija ir saistīta ar tādu prekursoru kā 11-deoksikortizola uzkrāšanos un virsnieru biosintēzes paātrināšanos, ieskaitot androgēnu biosintēzi. Kušinga slimības gadījumā kortizola koncentrācijas samazināšanās plazmā caur atgriezeniskās saites mehānismu stimulē arī AKTH sekrēciju, kas paātrina steroīdu biosintēzi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Farmakodinamiskā iedarbība

Rūpīgā QT pētījumā (n=86 veseli brīvprātīgie vīrieši un sievietes) ar osilodrostatu, maksimālās QTcF intervāla ilguma atšķirības salīdzinājumā ar placebo bija 1,73 ms (90% TI: 0,15; 3,31), lietojot 10 mg devu, un 25,38 ms (90% TI : 23,53; 27,22), lietojot 150 mg supraterapeitisku devu. Pamatojoties uz šo rezultātu interpolāciju, vidējais maksimālais pagarinājums pie augstākās ieteicamās 30 mg devas ir +5,3 ms.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Osilodrostata efektivitāte un drošums pacientiem ar endogēnu Kušinga sindromu pieaugušajiem tika novērtēts divos III fāzes daudzcentru pētījumos (pētījums C2301 un C2302).

Pētījums C2301 ir nejaušināts atcelšanas pētījums, un pētījums C2302 ir dubultmaskēts, randomizēts osilodrostata salīdzinājumā ar placebo pētījums.

Pētījums C2301

Pētījums C2301 ietvēra 26 nedēļu ilgu atklātu periodu ar vienas grupas osilodrostata terapijas periodu, kam sekoja 8 nedēļu dubultmaskēts nejaušināts atcelšanas periods, kurā pacienti tika iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu osilodrostatu vai placebo, un tam sekojošs 14 nedēļu ilgs atklāts osilodrostata lietošanas periods.

Lai apkopotu papildu datus par efektivitāti un drošumu, pacienti, kuriem saglabājās klīniskais ieguvums no osilodrostata lietošanas, varēja turpināt piedalīties ilgstošā pagarinājuma periodā, līdz pēdējais pacients sasniedza 72. nedēļu.

Piemērotības kritēriji ietvēra Kušinga slimību (ar apstiprinātu adrenokortikotropā hormona pārprodukciju hipofīzē) un vidējo brīvā kortizola līmeni urīnā (vBKU, kas iegūts no trim 24 stundu urīna paraugiem), kas bija 1,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu (NAR) skrīninga laikā.

Kopumā tika iesaistīti 137 pieaugušie pacienti. Pacientu vidējais vecums bija 41,2 gadi, un lielākā daļa bija sievietes (77%). Septiņi pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki. Iepriekšējā terapija ietvēra hipofīzes operāciju 88% pacientu un medikamentozu terapiju 75% pacientu. Sākotnējais vidējais un mediānais vBKU līmenis bija attiecīgi 1006,0 nmol/24 h (7 x NAR) un 476,4 nmol/24 h (3 x NAR) (NAR: 138 nmol/24 h). Blakusslimības sākotnējā stāvoklī ietvēra hipertensiju (67,9% pacientu), aptaukošanos (29,9%), cukura diabētu (21,9%) un osteoporozu (27,7%).

Pacienti saņēma 2 mg osilodrostata sākuma devu divas reizes dienā, un devu varēja palielināt, pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju un panesamību pirmo 12 nedēļu laikā. Pacienti, kuriem turpmāko 12 nedēļu laikā deva nebija palielināta, un 24. nedēļā vBKU bija $\leq$ NAR, 24. nedēļā tika nejaušināti attiecībā 1:1 osilodrostata vai atbilstoša placebo saņemšanai 8 nedēļu periodā (dubultakls nejaušināts atcelšanas periods), kam sekoja atklāta osilodrostata lietošana atlikušajā pētījuma laikā. Pētījuma 26. nedēļā 71 pacientu nejaušināja attiecībā 1:1 turpināt saņemt osilodrostatu (n=36) vai pāriet uz placebo (n=35). Pacienti, kuri 24. nedēļā nebija piemēroti nejaušināšanai (n=47), turpināja atklātu osilodrostata lietošanu. Devīnpadsmit pacienti pārtrauca zāļu lietošanu pirms 26. nedēļas. 113 pacienti pabeidza 48. nedēļu, un 106 pacienti iesaistījās pagarinājuma posmā. Vēl 8 pacienti pārtrauca zāļu lietošanu laikā no 48. nedēļas līdz 72. nedēļai.

Galvenais mērķis bija salīdzināt īpatsvaru pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju 34. nedēļā (8 nedēļu nejaušināta atcelšanas perioda beigās) starp pacientiem, kuri tika nejaušināti turpināt aktīvu terapiju un placebo. Primārajam mērķa kritērijam pilnīga atbildes reakcija tika definēta kā vBKU vērtība $\leq$ NAR 34. nedēļā. Pacienti, kuru deva tika palielināta nejaušinātā atcelšanas perioda laikā vai kuri pārtrauca nejaušināto ārstēšanu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija novērtēt pilnīgas atbildes reakcijas rādītāju 24. nedēļā. Pacienti ar devas palielināšanu starp 12. un 24. nedēļu un pacienti, kuriem 24. nedēļā nebija derīga vBKU novērtējuma, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas galvenajam sekundārajam mērķa kritērijam.

Rezultāti

Pētījums C2301 sasniedza tā primāros un galvenos sekundāros mērķa kritērijus (2. tabula).

Mediānā vBKU koncentrācija samazinājās līdz 62,5 nmol/24 h (-84,1% izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, n=125) 12. nedēļā, līdz 75,5 nmol/24 h (-82,3%, n=125) 24. nedēļā, līdz 63,3 nmol/24 h (-87,9%, n=108) 48. nedēļā un līdz 64 nmol/24 h (-86,6%, n=96) 72. nedēļā.

Laika mediāna līdz pirmajam normālajam vBKU ar pētījumā izmantoto devas palielināšanu bija 41 diena.

2. tabula Galvenie rezultāti: III fāzes pētījums Kušinga slimības pacientiem (pētījums C2301)

	Osilodrostats n=36	Placebo n=34	
Primārais mērķa kritērijs: Pacientu ar atbildes reakciju īpatsvars nejaušinātā atcelšanas perioda beigās (34. nedēļa) n (%) (95% TI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Atbildes reakciju līmeņu starpība (izredžu attiecība): osilodrostats pret placebo	13,7 (3,7; 53,4) divpusēja p vērtība < 0,001		
Sekundārie mērķa kritēriji			Visi pacienti N=137
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs: pacientu proporcija ar vBKU ≤ NAR 24. nedēļā bez devas palielināšanas pēc 12. nedēļas (95% TI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Pilnīgas vBKU atbildes reakcijas līmenis (vBKU ≤ NAR) 48. nedēļā (95% TI)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Pilnīgas vBKU atbildes reakcijas līmenis (vBKU ≤ NAR) 72. nedēļā (95% TI)			86 (62,8%) (54,1; 70,9)
vBKU: vidējais brīvais kortizols urīnā; NAR: normas augšējā robeža; TI: ticamības intervāls; atbildes reakcija: vBKU ≤ NAR.			

Tika novērota kardiovaskulāro un metabolo parametru uzlabošanās (3. tabula), un 85,6% pacientu ar pieejamiem novērtējumiem 48. nedēļā novēroja vismaz vienas Kušinga slimības fiziskās pazīmes uzlabojumu. Ilgstošākās novērošanas laikā kardiovaskulāro un metabolo parametru un Kušinga slimības fizisko pazīmju uzlabošanās saglabājās.

3. tabula Kardiovaskulārie un metabolie parametri

	Sākotnējais stāvoklis	24. nedēļa	48. nedēļa
Sistoliskais asinsspiediens (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Diastoliskais asinsspiediens (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Kermeņa masa (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Vidukļa apkārtmērs (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Osilodrostata terapija uzrādīja uzlabojumu pacientu ziņotajos galarezultātos. Bija novērota uzlabošanās virs noteiktas minimālās nozīmīgas starpības (MNS), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, Kušinga dzīves kvalitātes rādītājos (kopējais punktu skaits, fizisko problēmu apakšskala un psihosociālo problēmu apakšskala), EQ 5D lietderības indeksa rādītājā un BDI II (depresijas) rādītājā. Pētījuma 48. nedēļā vidējais Kušinga dzīves kvalitātes kopējais rādītājs uzlabojās no 42,2 sākotnējā stāvoklī līdz 58,2 (+14,0; +52,3% izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli). Pamata posmā novērotā uzlabošanās saglabājās pagarinājuma posmā.

Pētījums C2302

Pētījumā C2302 izmantoja dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu dizainu 74 pieaugušiem pacientiem (no kuriem 73 ārstēja) ar Kušinga slimību. Pētījums ietvēra 12 nedēļu ilgu dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu pamata periodu, kam sekoja 36 nedēļu ilgs atklāts ārstēšanas ar osilodrostatu periods. Piemērotības kritēriji ietvēra vidējo brīvā kortizola līmeni urīnā ((vBKU), kas iegūts no trim 24 stundu urīna paraugiem), kas bija 1,3 reizes lielāks par normas augšējo robežu (NAR=138 nmol/24 h) skrīninga laikā, un apstiprinātu AKTH pārprodukciju hipofīzē.

Vidējais iesaistīto pacientu vecums bija 41,2 gadi, un 84% bija sievietes. Kopumā 87,7% pirms iesaistīšanās pētījumā bija veikta operācija, un 12,3% pacientu pirms pētījuma sākuma bija saņēmuši staru terapiju. Iesaistīto pacientu anamnēzē bija minētas šādas būtiskas blakusslimības: hipertensija (61,6%), aptaukošanās (13,7%), cukura diabēts (16,4%) un osteoporoze (26,0%). Sākotnējais mediānais un vidējais vBKU līmenis bija attiecīgi 340,3 nmol/24 h (2,5 x NAR) un 431,7 nmol/24 h (3 x NAR).

Sākotnēji pacienti tika nejaušināti iedalīti attiecībā 2:1 osilodrostata 2 mg divas reizes dienā grupā vai atbilstošā placebo grupā; devu varēja pakāpeniski palielināt ik pēc 3 nedēļām līdz 20 mg divas reizes dienā. 12 nedēļu ilgā dubultmaskētā nejaušinātā perioda beigās visus pacientus atklātā pētījumā ārstēja ar osilodrostatu. Sākuma deva bija 2 mg divas reizes dienā. Pacienti, kuri 12 nedēļu ilgajā dubultmaskētajā nejaušinātajā, ar placebo kontrolētajā fāzē saņēma dienas devu <2 mg divas reizes dienā, turpināja saņemt pēdējo devu no 1. perioda neatkarīgi no ārstēšanas.

Pētījuma galvenais mērķis bija salīdzināt pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju īpatsvaru (vBKU ≤ NAR) 12 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā perioda beigās starp pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti osilodrostata grupā, un pacientiem, kuri tika nejaušināti iedalīti placebo grupā. Pacientus, kuri pārtrauca nejaušināto ārstēšanu vai kuri pārtrauca dalību pētījumā ar placebo kontrolētā perioda laikā, uzskatīja par pacientiem bez atbildes reakcijas. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija novērtēt pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju īpatsvaru abās grupās kopā 36. nedēļā (vBKU ≤ NAR) pacientiem, kuri saņēma osilodrostatu. Devas samazināšana un īslaicīga devas lietošanas pārtraukšana drošuma apsvērumu dēļ neliedz pacientus uzskatīt par pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju atbilstoši galvenajam sekundārajam mērķa kritērijam.

Rezultāti

Pētījumā C2302 tika sasniegts primārais efektivitātes mērķa kritērijs (pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju īpatsvars 12 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā perioda beigās).

4. tabula Primārā mērķa kritērija rezultāti — III fāzes pētījums (C2302)

	Osilodrostats n=48	Placebo n=25	
Primārais mērķa kritērijs: Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs 12 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā perioda beigās (95% TI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība (izredžu attiecība): osilodrostats pret placebo	43,4 (7,1; 343,2) divpusēja p vērtība <0,0001		
Sekundārie mērķa kritēriji			Visi pacienti N=73
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs: pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju proporcija pēc 36 nedēļu ilgas ārstēšanas ar osilodrostatu abās grupās kopā (95% TI)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
vBKU: vidējais brīvais kortizols urīnā; NAR: normas augšējā robeža; TI: ticamības intervāls; atbildes reakcija: vBKU ≤ NAR.			

Kopumā vBKU pastāvīgi samazinājās ārstēšanas ar osilodrostatu laikā. vBKU mediāna samazinājās no 342,2 nmol/24 h (2,5 x NAR) sākotnējā stāvoklī līdz 49,2 nmol/24 h (0,4 x NAR; izmaiņas kopš sākotnējā stāvokļa -83,6%) 12. nedēļā ar osilodrostatu ārstētiem pacientiem, bet placebo saņemušajiem pacientiem vBKU mediāna mainījās no 297,6 nmol/24 h (2,2 x NAR) sākotnējā stāvoklī uz 305,5 nmol/24 h (2,2 x NAR; izmaiņas kopš sākotnējā stāvokļa +4,5%).

Laika mediāna līdz pirmajam normālajam vBKU ar pētījumā izmantoto devas palielināšanu bija 35 dienas ar osilodrostatu ārstētiem pacientiem.

Ārstēšana ar osilodrostatu uzrādīja kardiovaskulāro klīnisko un metabolisko parametru (piemēram, glikozes līmeņa tukšā dūšā, sistoliskā asinsspiediena (SAS), diastoliskā asinsspiediena (DAS), ķermeņa masas un vidukļa apkārtmēra) uzlabošanos saistībā ar Kušinga slimību. Šo parametru uzlabošanos novēroja jau ar placebo kontrolētā perioda beigās (12. nedēļā), un tā saglabājās atklātajā ārstēšanas periodā (no 12. līdz 48. nedēļai).

Ar placebo kontrolētajā periodā novēroja, ka Kušinga slimības fiziskās pazīmes uzlabojas vairāk pacientu osilodrostata grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. Izņēmumi bija sejas apsārtums, strijas un proksimālo muskuļu atrofija.

Citi Kušinga sindroma cēloņi

Osilodrostata efektivitāti novērtēja arī 9 pieaugušiem japāņu pacientiem ar citiem Kušinga sindroma cēloņiem (virsnieru adenoma, ektopisks kortikotropīnais sindroms un no AKTH neatkarīga makronodulāra virsnieru hiperplāzija; pētījums C1201). 12. nedēļā (primārais mērķa kritērijs) 6 pacientiem (66,7%) novēroja pilnīgu atbildes reakciju (vBKU ≤ NAR), un vēl vienam pacientam (11,1%) — daļēju atbildes reakciju (vBKU samazinājās vismaz par 50%). Vidējā mediānā deva, kas tika izmantota pētījumā, bija 2,6 mg/dienā (diapazons 1,3–7,5 mg/dienā). Vidējais ārstēšanas ilgums šajā pētījumā bija 24 nedēļas, un ilgstoša iedarbība bija ierobežota.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus osilodrostatom vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās virsnieru garozas hiperfunkcijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Osilodrostats ir ļoti šķīstošs, ļoti caurlaidīgs savienojums (BCS 1. klase). Tas ātri uzsūcas ($t_{\max} \sim 1$ h) un tiek pieņemts, ka, iekšķīgi lietojot, cilvēku organismā ir gandrīz pilnīga uzsūkšanās. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 2. dienā.

Lietošana kopā ar pārtiku klīniski nozīmīgi neietekmēja uzsūkšanos. Veselu brīvprātīgo pētījumā ($n=20$) vienreizējas 30 mg osilodrostata devas lietošana kopā ar pārtiku ar augstu tauku saturu izraisīja nelielu AUC un $C_{\max}$ samazinājumu attiecīgi par 11% un 21%, un $t_{\max}$ mediāna pagarinājās no 1 līdz 2,5 stundām.

Pētījumos netika novērota klīniski nozīmīga akumulācija. Devu diapazonam no 2 līdz 30 mg aprēķinātais uzkrāšanās koeficients bija 1,3.

Izkliede

Osilodrostata šķietamā izkļedes tilpuma (V_z/F) mediāna ir aptuveni 100 litri. Osilodrostata un tā galvenā metabolīta M34.5 saistīšanās ar olbaltumvielām ir zema (mazāk par 40%) un neatkarīga no koncentrācijas. Osilodrostata asins un plazmas koncentrāciju attiecība ir 0,85.

Osilodrostats nav OATP1B1 vai OATP1B3 transportētāju substrāts.

Biotransformācija

Cilvēku ADME pētījumā ar veseliem indivīdiem pēc vienreizējas 50 mg [^{14}C]-osilodrostata devas ievadīšanas metabolais izvadīšanas ceļš bija vissvarīgākais, jo $\sim 80\%$ devas izdalījās metabolītu veidā. Trīs galvenie metabolīti plazmā (M34.5, M16.5 un M24.9) veidoja attiecīgi 51%, 9% un 7% no devas. Gan M34.5, gan M24.9 eliminācijas pusperiods ir garāks nekā osilodrostatam, un, lietojot divas reizes dienā, ir sagaidāma zināma uzkrāšanās. Noteikts, ka osilodrostata ieguldījuma samazināšanās radioaktivitātes AUC ar laiku pēc devas cieši sakrīt ar atbilstošo M34.5 ieguldījuma palielināšanos.

Urīnā tika raksturoti trīspadsmit metabolīti, no kuriem trīs galvenie metabolīti bija M16.5, M22 (M34.5 glikuronīds) un M24.9 ar attiecīgi 17, 13 un 11% devas. Galvenā urīna metabolīta M16.5 (tiešā N-glikuronīda) veidošanos katalizēja UGT1A4, 2B7 un 2B10. Mazāk par 1% devas izdalījās urīnā kā M34.5 (di-oksigenēts osilodrostats), bet 13% devas tika identificēts kā M22 (M34.5 glikuronīds). M34.5 veidošanās nebija CYP mediēta.

Vairāki CYP enzīmi un UDP glikuronoziltransferāzes iesaistās osilodrostata metabolismā, un neviens atsevišķs enzīms neveicina vairāk par 25% no kopējās izdalīšanās. Galvenie CYP enzīmi, kas iesaistīti osilodrostata metabolismā, ir CYP3A4, 2B6 un 2D6. Kopējais CYP ieguldījums ir 26%, kopējais UGT ieguldījums ir 19%, un parādīts, ka metabolisms, kuru nemediē CYP un UGT, veido $\sim 50\%$ no kopējā klīrensa. Turklāt osilodrostats uzrādīja augstu iekšējo caurlaidību, zemu izplūdes attiecību un nelielu inhibitoru ietekmi uz izplūdes pakāpi *in vitro*. Tas norāda uz to, ka klīniskas zāļu savstarpējās mijiedarbības (ZSM) iespējamība ar vienlaicīgi lietotām zālēm, kas inhibē transportierus vai vienu CYP vai UGT enzīmu, ir zema.

In vitro dati norāda, ka metabolīti neietekmē osilodrostata farmakoloģisko iedarbību.

Eliminācija

Osilodrostata eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas.

ADME pētījumā lielākā daļa (91%) osilodrostata radioaktīvās devas tika izvadīta ar urīnu, neliels daudzums izdalījās fecēs (1,6% devas). Neizmainītā veidā urīnā izdalītā osilodrostata zemais procents (5,2%) norāda, ka metabolisms ir galvenais izvadīšanas ceļš cilvēkam.

Linearitāte/nelinearitāte

Terapeitiskās devas diapazonā iedarbība (AUC_{inf} un C_{max}) pieauga vairāk nekā proporcionāli devai.

Zāļu mijiedarbība (skatīt arī 4.5. apakšpunktu)

In vitro dati liecina, ka ne osilodrostats, ne arī tā galvenais metabolīts M34.5 klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē šādus enzīmus un transportētājus: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, Pgp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 un MATE2K. Tā kā M34.5 iedarbība pēc atkārtotas dozēšanas vēl nav noteikta, M34.5 zāļu *in vitro* mijiedarbības rezultātu klīniskā nozīme nav zināma.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

I fāzes pētījumā, kurā piedalījās 33 pacienti ar dažādu aknu funkciju, lietojot vienreizēju 30 mg osilodrostata devu, AUC_{inf} bija attiecīgi 1,4 un 2,7 reizes augstāks vidēji smagu (*Child Pugh B* klase) un smagu (*Child Pugh C* klase) aknu darbības traucējumu grupās. Vidēji smagā un smagā grupā C_{max} bija par 15% un 20% zemāka. Terminālais pusperiods palielinājās līdz 9,3 stundām un 19,5 stundām vidēji smagu un smagu aknu darbības traucējumu grupās. Viegli aknu darbības traucējumi (*Child Pugh A* klase) būtiski neietekmēja iedarbību. Aknu darbības traucējumu pakāpe neietekmēja absorbcijas ātrumu.

Nieru darbības traucējumi

I fāzes pētījumā 15 pacientiem ar dažādu nieru funkciju, lietojot vienreizēju 30 mg osilodrostata devu, līdzīga sistēmiska iedarbība tika novērota pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru slimības beigu stadiju un normālu nieru darbību.

Rase/etniskā piederība un ķermeņa masa

Relatīvā biopieejamība bija aptuveni par 20% lielāka Āzijas izcelsmes pacientiem salīdzinājumā ar citām etniskajām grupām. Ķermeņa masa nebija šīs atšķirības būtisks noteicošais faktors.

Vecums un dzimums

Vecums un dzimums būtiski neietekmēja osilodrostata iedarbību pieaugušajiem. Gados vecāku pacientu skaits klīniskajos pētījumos bija ierobežots (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm, žurkām un suņiem galvenie mērķa orgāni bija centrālā nervu sistēma, aknas, sieviešu reproduktīvie orgāni un virsnieru dziedzeri. NOAEL aknu, reproduktīvo orgānu un virsnieru efektiem ilgtermiņā (26 un 39 nedēļu) pētījumos bija vismaz četras reizes lielāks par klīnisko iedarbību cilvēkam, balstoties uz AUC . Žurkām, pelēm un suņiem tika konstatēti CNS simptomi (agresija, paaugstināta jutība pret pieskārienu un palielināta vai samazināta aktivitāte). NOAEL CNS iedarbībai bija aptuveni 2 reizes lielāks par cilvēku brīvo C_{max} , balstoties uz visjutīgākajām sugām.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Genotoksicitātes testi, kas veikti *in vitro* baktēriju sistēmās un *in vitro* un *in vivo* zīdītāju sistēmās ar un bez metaboliskas aktivācijas neliecina par būtisku risku cilvēkiem. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm tika novērota hepatocelulārās adenomas/karcinomas lielāka incidence (vīriešiem pie mazākām devām nekā sievietēm) un vairogdziedzera folikulāras adenomas/karcinomas neoplastiskas izmaiņas (tikai vīriešu kārtas žurkām). Rezultāti ar lielāko varbūtību ir specifiski grauzējiem un nav attiecināmi uz cilvēkiem.

Fertilitāte un reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvie pētījumi ar trušiem un žurkām parādīja embriotoksicitāti, fetotoksicitāti (palielināta rezorbcija un samazināta augļa dzīvotspēja, samazinātu augļu masu, ārējās malformācijas un viscerālas un skeleta variācijas) un teratogenitāti, lietojot mātēm toksiskas devas. NOAEL bija 10 reizes lielāks par iedarbību cilvēkam (AUC) pirms un pēcdzemdību attīstības pētījumā, un no 8 līdz 73 reizēm lielāks par iedarbību cilvēkam (AUC) žurku auglības un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā. Mātes un augļa NOAEL trušu embrija un augļa attīstības pētījumā bija 0,6 reizes lielāks par iedarbību cilvēkam (AUC).

Juvenīlā toksicitāte

Juvenīlo žurku toksicitātes pētījumos iegūtie rezultāti lielā mērā atbilda tiem, kas novēroti pieaugušo žurku pētījumos. Tika novērota aizkavēta seksuālā nobriešana, lietojot lielas devas, bez ietekmes uz vispārējo reproduktīvo sniegumu vai parametriem pēc 6 nedēļu atjaunošanās perioda. Netika novērota ietekme uz garo kaulu augšanu vai uzvedību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks

1 mg tablete

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

5 mg tablete

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

10 mg tablete

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melns dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/Al blisteris ar 10 tabletēm.

Iepakojumi ar 60 tabletēm (6 blisteri pa 10 tabletēm).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Isturisa 1 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1407/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 9. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 07. oktobrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Isturisa 1 mg apvalkotās tabletes
osilodrostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg osilodrostata (fosfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1407/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Isturisa 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Isturisa 1 mg tabletes
osilodrostatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Recordati Rare Diseases

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Isturisa 5 mg apvalkotās tabletes
osilodrostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg osilodrostata (fosfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1407/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Isturisa 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Isturisa 5 mg tabletes
osilodrostatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Recordati Rare Diseases

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Isturisa 10 mg apvalkotās tabletes
osilodrostatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg osilodrostatā (fosfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1407/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Isturisa 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Isturisa 10 mg tabletes
osilodrostatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Recordati Rare Diseases

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Isturisa 1 mg apvalkotās tabletes

Isturisa 5 mg apvalkotās tabletes

Isturisa 10 mg apvalkotās tabletes

osilodrostatum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Isturisa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Isturisa lietošanas
3. Kā lietot Isturisa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Isturisa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Isturisa un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Isturisa

Isturisa ir zāles, kas satur aktīvo vielu osilodrostatu.

Kādam nolūkam Isturisa lieto

Isturisa lieto pieaugušajiem, lai ārstētu endogēno Kušinga sindromu - stāvokli, kad organisms ražo pārāk daudz hormona, ko sauc par kortizolu. Pārāk daudz kortizola var izraisīt dažādus simptomus, piemēram, ķermeņa masas pieaugumu (īpaši ap vidukli), mēnesveidīgu seju, vieglu zilumu veidošanos, neregulāras mēnešreizes, pārmērīgu ķermeņa un sejas apmatojumu, kā arī vājumu, nogurumu vai sliktu pašsajūtu.

Kā Isturisa darbojas

Isturisa bloķē galveno enzīmu, kas veido kortizolu virsnieru dziedzeros. Tā rezultātā samazinās kortizola ražošana un uzlabojas endogēnā Kušinga sindroma simptomi.

2. Kas Jums jāzina pirms Isturisa lietošanas

Nelietojiet Isturisa šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret osilodrostatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Isturisa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums, pastāstiet to savam ārstam pirms Isturisa lietošanas:

- ja Jums ir sirds slimība vai sirds ritma traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība, ieskaitot pagarināta QT intervāla sindromu (QT intervāla pagarinājums).
- ja Jums ir aknu slimība; iespējams, Jūsu ārsts mainīs Jūsu Isturisa devu.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja ārstēšanas laikā ar Isturisa Jums ir divi vai vairāki no šiem simptomiem. Tas var liecināt, ka Jums ir virsnieru mazspēja (zems kortizola līmenis):

- vājums,
- reibonis,
- nogurums,
- samazināta apetīte,
- slikta dūša,
- vemšana.

Pēc Isturisa lietošanas pārtraukšanas šie simptomi var saglabāties vairākus mēnešus. Sazinieties ar savu ārstu, jo Jums var būt nepieciešama papildu uzraudzība un/vai ārstēšana.

Izmeklējumi pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs Jūsu asinis un/vai urīnu. Tas ir nepieciešams, lai atklātu iespējamās magnija, kalcija un kālija līmeņa novirzes, kā arī lai noteiktu kortizola līmeni. Atkarībā no rezultātiem ārsts var mainīt Jūsu zāļu devu.

Šīm zālēm var būt nevēlama ietekme (ko sauc par QT intervāla pagarināšanos) uz sirds funkciju. Tādēļ pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs šo ietekmi, pierakstot elektrokardiogrammu (EKG).

Ja Kušinga sindromu Jums izraisa labdabīgs audzējs (ko sauc par adenomu) hipofīzē, ārsts var apsvērt iespēju pārtraukt ārstēšanu, ja hipofīzes izmeklējums parāda, ka adenoma ir izpletusies apkārt esošajos rajonos.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicamas pacientiem līdz 18 gadu vecumam, jo trūkst datu šajā pacientu grupā.

Citas zāles un Isturisa

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi ir pastāstīt, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles, kurām var būt nevēlama ietekme (ko sauc par QT intervāla pagarināšanos) uz sirds darbību. Tas ietver zāles, ko lieto patoloģiska sirds ritma gadījumā, piemēram, hinidīns, sotalols un amiodarons; zāles, ko lieto alerģijas gadījumā (antihistamīni); antidepresantus, piemēram, amitriptilīnu un zāles psihiskiem traucējumiem (antipsihotiskās zāles); antibiotiskos līdzekļus, tajā skaitā sekojošie veidi: makrolīdi, fluorhinoloni vai imidazols; un citas zāles Kušinga slimības ārstēšanai (pasireotīds, ketokonazols);
- teofilīnu (lieto elpošanas problēmu ārstēšanai), tizanidīnu (lieto muskuļu sāpju un muskuļu krampju ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vaicāriet ārstam par nepieciešamību lietot kontracepciju pirms sākat lietot Isturisa.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšanas ar Isturisa laikā var rasties reibonis un nogurums. Ja Jums rodas šie simptomi, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Isturisa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Isturisa

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaitīdri gadījumā vaicācijiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā sākuma deva ir divas 1 mg tabletes divas reizes dienā (aptuveni ik pēc 12 stundām). Āzijas izcelsmes pacientiem un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama samazināta sākuma deva (viena 1 mg tablete divas reizes dienā).

Pēc ārstēšanas uzsākšanas ārsts var mainīt Jūsu devu. Tas būs atkarīgs no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Lielākā ieteicamā deva ir 30 mg divas reizes dienā.

Isturisa tabletes lieto iekšķīgi un tās var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Ja esat lietojis Isturisa vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Isturisa nekā noteikts un jūtaties slikti (piemēram, ja Jums ir vājums, galvas reibonis, nogurums vai slikta dūša vai Jums ir vemšana) vai ja kāds cits nejauši lietojis Jūsu zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu. Var būt nepieciešama ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Isturisa

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Tā vietā pagaidiet, līdz ir pienācis laiks nākamajai devai, un lietojiet to iepļānotajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Isturisa

Nepārtrauciet lietot Isturisa, ja vien tā nav teicis Jūsu ārsts. Ja Jūs pārtraucat ārstēšanu ar Isturisa, simptomi var atgriezties.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Lūdzu, ņemiet vērā sekojošo:

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir sirds slimība vai sirds ritma traucējumi, piemēram, ātra un neregulāra sirdsdarbība pat miera stāvoklī, sirdsklauves, īslaicīgs samaņas zudums vai ģībonis (tas var liecināt par QT intervāla pagarināšanos, blakusparādību, kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).
- Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir divi vai vairāki no šādiem simptomiem : vājums, galvas reibonis, nogurums, apetītes trūkums, slikta dūša, vemšana. Tas var liecināt par virsnieru mazspēju (zemu kortizola līmeni), blakusparādību, kas var skart vairāk par 1 no 10 cilvēkiem). Virsnieru mazspēja rodas, ja Isturisa pārmērīgi samazina kortizola daudzumu. Biežāk tas var notikt paaugstināta stresa periodos. Jūsu ārsts koriģēs to ar hormonālām zālēm vai pielāgojot Isturisa devu.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems kortizola līmenis (virsnieru dziedzeru nepietiekamība),
- vemšana,
- slikta dūša,
- caureja,
- sāpes vēderā,
- nogurums,
- šķidruma aizture, kas izraisa pietūkumu (tūsku), īpaši potīšu rajonā,
- izmaiņas asins analīzēs (paaugstināts testosterona līmenis, paaugstināts adrenokortikotropā hormona, pazīstama arī kā AKTH, līmenis, zems kālija līmenis),
- samazināta apetīte,
- reibonis,
- ātra sirdsdarbība (tahikardija),

- mialģija (muskuļu sāpes),
- artralģija (locītavu sāpes),
- galvassāpes,
- izsitumi,
- pazemināts asinsspiediens (hipotenzija),
- pārmērīgs apmatojums uz sejas vai ķermeņa (hirsutisms),
- akne.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vispārēja slikta pašsajūta (nespēks),
- izmainīti aknu funkcionālie rādītāji,
- ģībonis (sinkope),
- patoloģiska sirds elektriskā aktivitāte, kas ietekmē tās ritmu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Isturisa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Isturisa satur

- Aktīvā viela ir osilodrostata. Katra apvalkotā tablete satur 1 mg osilodrostata, 5 mg osilodrostata vai 10 mg osilodrostata.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodolā: mikrokristāliskā celuloze, mannīts, kroskarmelozes nātrija sāls (skatīt 2. punktu “Isturisa satur nātriju”), magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.
 - Tabletes apvalkā: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzelzs oksīdi (E172, skatīt zemāk), makrogols un talks.
 - Isturisa 1 mg apvalkotās tabletes satur dzelteno dzelzs oksīdu un sarkano dzelzs oksīdu.
 - Isturisa 5 mg apvalkotās tabletes satur dzelteno dzelzs oksīdu.
 - Isturisa 10 mg apvalkotās tabletes satur dzelteno dzelzs oksīdu, sarkano dzelzs oksīdu un melno dzelzs oksīdu.

Isturisa ārējais izskats un iepakojums

Isturisa ir pieejams iepakojumos pa 60 apvalkotajām tabletēm.

1 mg tabletes ir gaiši dzeltenas, apaļas, ar sadalījuma līniju, vienā pusē iegravēts “1”. Aptuvenais diametrs ir 6,1 mm.

5 mg tabletes ir dzeltenas, apaļas, ar sadalījuma līniju, vienā pusē iegravēts “5”. Aptuvenais diametrs ir 7,1 mm.

10 mg tabletes ir gaiši oranži brūnas, apaļas, ar sadalījuma līniju, vienā pusē iegravēts “10”. Aptuvenais diametrs ir 9,1 mm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Ražotājs

Millmount Healthcare Ltd

Block 7, City North

Business Campus, Stamullen,

Co. Meath, K32 YD60,

Īrija

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

Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francie

Magyarország

Recordati Rare Diseases

Tel.: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Danmark

Recordati AB.

Tlf.: + 46 8 545 80 230

Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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