VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isturisa 1 mg filmdrasjerte tabletter
Isturisa 5 mg filmdrasjerte tabletter
Isturisa 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Isturisa 1 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder osilodrostatfosfat tilsvarende 1 mg osilodrostat.

Isturisa 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder osilodrostatfosfat tilsvarende 5 mg osilodrostat.

Isturisa 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder osilodrostatfosfat tilsvarende 10 mg osilodrostat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Isturisa 1 mg filmdrasjert tablett

Lysegule, runde, bikonvekse, tabletter med skrå kant uten delestreker og preget med "1" på den ene siden. Diameter ca. 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmdrasjert tablett

Gule, runde, bikonvekse, tabletter med skrå kant uten delestreker og preget med "5" på den ene siden. Diameter ca. 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmdrasjert tablett

Lyseoransje til brune, runde, bikonvekse, tabletter med skrå kant uten delestreker og preget med "10" på den ene siden. Diameter ca. 9,1 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Isturisa er indisert til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av leger med erfaring i endokrinologi eller indremedisin, og med tilgang til egnede fasiliteter for monitorering av biokjemiske responser, da dosen må tilpasses for å møte pasientens behandlingsbehov basert på normaliseringen av kortisolnivåer.

Dosering

Anbefalt startdose med osilodrostat er 2 mg to ganger daglig. Hos pasienter med asiatisk opprinnelse, anbefales en startdose på 1 mg to ganger daglig (se pkt. 5.2).

Dosen kan titreres gradvis (initialt med doseøkninger på 1 eller 2 mg) basert på individuell respons og toleranse, med mål om å oppnå normale kortisolnivåer. Det er anbefalt å monitorere kortisolnivåene (f.eks. 24-timers fritt kortisol i urin, kortisol i serum/plasma) med 1-2 ukers mellomrom inntil adekvat klinisk respons opprettholdes. Senere kan mindre hyppig monitorering vurderes hvis klinisk indisert, med mindre begrunnelser for ytterligere monitorering foreligger (se pkt. 4.4 og 4.5). Doseøkninger må ikke foretas oftere enn én gang hver 1-2 uker, og skal baseres på resultater fra kortisolmålinger og etter individuell klinisk respons.

Dosen med osilodrostat bør reduseres eller behandlingen midlertidig avbrytes dersom kortisolnivåene er lavere enn nedre normalverdi, eller dersom det er en rask reduksjon i kortisolnivåer mot den nedre delen av referanseområdet, eller dersom pasienter viser tegn eller symptomer på hypokortisolisme (se pkt. 4.4). Ved symptomopphør kan behandling med Isturisa gjenopptas ved en lavere dose, gitt at kortisolnivåer er høyere enn nedre normalverdi ved fravær av glukokortikoiderstatning. Håndtering av andre mistenkte bivirkninger, på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, kan også kreve midlertidig dosereduksjon eller midlertidig behandlingsavbrudd.

Normal vedlikeholdsdose i kliniske studier varierte mellom 2 og 7 mg to ganger daglig.

Maksimalt anbefalt dose av Isturisa er 30 mg to ganger daglig.

Dersom en dose glemmes, bør pasienten ta forskrevet dose til neste planlagte tid; den neste dosen skal ikke dobles.

Spesielle populasjoner

Eldre
Det finnes ingen bevis som antyder at dosejustering er nødvendig hos pasienter i alderen 65 år eller eldre. Data på bruk av osilodrostat i denne populasjonen er imidlertid begrenset og Isturisa bør derfor brukes med forsiktighet i denne aldersgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nivåer av fritt kortisol i urin (UFC) bør tolkes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som følge av redusert utskillelse av UFC. Alternative metoder for monitorering av kortisol bør vurderes hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) er anbefalt startdose på 1 mg to ganger daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) er anbefalt startdose 1 mg én gang daglig på kvelden, med initial opptitrering til 1 mg to ganger daglig (se pkt. 5.2).

Det er begrenset mengde data på bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Under dosetitrering kan hyppigere monitorering av binyrefunksjonen være nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Isturisa hos barn i alderen under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Isturisa kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypokortisolisme

Osilodrostat sin hemming av kortisolsyntesen har ført til hendelser relatert til hypokortisolisme, som f.eks. kortisolabstinenssyndrom (symptomatisk reduksjon i kortisolnivåer, men fremdeles over nedre normalverdigrense) og binyreinsuffisiens (kortisolnivåer under normalverdi).

Kortisolnivåer bør monitoreres regelmessig (se pkt. 4.2), siden hendelser relatert til hypokortisolisme kan oppstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen og etter seponering av behandlingen. Ytterligere monitorering anbefales spesielt under forhold som gir økt kortisolbehov, som f.eks. fysisk eller psykisk stress, eller ved endringer i samtidig brukte legemidler som kan påvirke eksponeringen for osilodrostat (se pkt. 4.5). Det anbefales å bruke laboratoriemetoder som ikke viser signifikant kryssreaktivitet med forløpere til kortisol, som f.eks. 11-deoksykortisol som kan øke under behandling med osilodrostat.

Pasienter bør gjøres oppmerksom på tegn og symptomer forbundet med hypokortisolisme (f.eks. kvalme, oppkast, fatigue, magesmerter, tap av appetitt og svimmelhet).

Symptomatiske pasienter bør monitoreres for hypotensjon, hyponatremi, hyperkalemi og/eller hypoglykemi. Dersom det er mistanke om hypokortisolisme, bør kortisolnivåene måles og en midlertidig dosereduksjon eller avbrudd i osilodrostatbehandlingen vurderes. Etter seponering av osilodrostat kan kortisolsuppresjon vedvare i flere måneder, uavhengig av osilodrostatdosen, og ytterligere overvåking kan være nødvendig. Erstatningsterapi med kortikosteroider bør initieres om nødvendig. Behandling med osilodrostat kan gjenopptas med en lavere dose etter at symptomene opphører, gitt at kortisolnivåene er høyere enn nedre normalverdi ved fravær av glukokortikoiderstatning.

QTc-forlengelse

I en grundig QT-studie ble osilodrostat forbundet med en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet (gjennomsnittlig maksimal estimert økning av QTcF med +5,3 msek. ved den maksimalt anbefalte dosen på 30 mg) som kan forårsake hjertearytmier (se pkt. 5.1). Bivirkninger forbundet med QT-forlengelse og klinisk relevante EKG-funn har blitt rapportert i kliniske studier.

Undersøkelse med elektrokardiogram (EKG) bør foretas før oppstart av behandling med Isturisa, innen én uke etter behandlingsoppstart og deretter basert på klinisk indikasjon. Dersom QTc-intervallet overstiger 480 msek. før eller under behandlingen, anbefales en kardiologikonsultasjon. Midlertidig dosereduksjon eller -avbrudd kan være påkrevet.

Enhver hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi bør korrigeres før administrering av Isturisa, og elektrolyttnivåer bør monitoreres regelmessig under behandlingen.

Isturisa bør brukes med forsiktighet og nytte-risiko bør vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, f.eks. ved:
- medfødt lang QT-syndrom
- signifikant hjerte- og karsykdom (inkludert kongestiv hjertesvikt, nylig hjerteinfarkt, ustabil

angina, vedvarende ventrikkeltakykardi, høygradig atrioventrikulært blokk og klinisk signifikante bradyarytmier), og
- samtidig behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5).

Hyppigere EKG-monitorering anbefales dersom Isturisa brukes hos pasienter med disse risikofaktorene.

Kortikotrop tumorvekst

Hos pasienter som behandles med osilodrostat og som utvikler invasive kortikotrope tumorer bekreftet på MR, bør seponering av behandlingen vurderes.

Samtidig bruk med sterke enzymhemmere og -indusere

Forsiktighet og nøyere monitorering anbefales når legemidler som er sterke hemmere eller indusere av flere enzymer skal initieres eller seponeres under behandling med osilodrostat (se pkt. 4.5). Dette skyldes at disse kan påvirke eksponeringen for osilodrostat og kan føre til en risiko for bivirkninger (som følge av en potensiell økning i eksponering) eller redusert effekt (som følge av en potensiell reduksjon i eksponering).

Fertile kvinner

Isturisa kan forårsake fosterskade. Hos fertile kvinner bør graviditetsstatus bekreftes før behandlingsoppstart med Isturisa, og disse pasientene bør gjøres oppmerksom på den potensielle risikoen for fosteret og behovet for å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst én uke etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.6).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig administrering av osilodrostat med andre behandlinger kjent for å påvirke QT-intervallet kan føre til QT-forlengelse hos pasienter med kjente hjerterytmeforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 5.1). En utvaskingsperiode bør vurderes ved bytte fra andre legemidler som er kjent for å påvirke QT-intervallet, slik som pasireotid eller ketokonazol.

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til osilodrostat

Potensialet for legemiddelinteraksjoner (DDI) ved samtidig administrerte legemidler som hemmer transportører eller et enkelt CYP- eller UGT-enzym er lav (se pkt. 5.2).

Sterke enzymhemmere
Forsiktighet må utvises når samtidig administrering av legemidler som er sterke hemmere av flere enzymer blir initiert eller seponert under behandling med osilodrostat (se pkt. 4.4).

Sterke enzymindusere
Forsiktighet må utvises når samtidig administrering av legemidler som er sterke indusere av flere enzymer (f.eks. rifampicin) blir initiert eller seponert under behandling med osilodrostat (se pkt. 4.4).

Effekt av osilodrostat på farmakokinetikken til andre legemidler

Som følge av at osilodrostat og dets hovedmetabolitt M34.5 kan inhibere og/eller indusere flere enzymer og transportører, anbefales generell forsiktighet når osilodrostat skal kombineres med

sensitive enzym- eller transportørsubstrater med en smal terapeutisk indeks. Tilgjengelige interaksjonsdata er oppsummert nedenfor (se også pkt. 5.2).

Kliniske studier
I en studie med friske frivillige (n = 20) hvor det ble gitt en enkeltdose på 50 mg osilodrostat og enprobelegemiddel cocktail, ble det påvist at osilodrostat var en lett hemmer av CYP2D6 og CYP3A4/5, en lett til moderat hemmer av CYP2C19, og en moderat hemmer av CYP1A2.

- CYP2D6 – Geometrisk gjennomsnittsratio for arealet under kurven (AUC) var 1,5 for dekstrometorfan (CYP2D6-substrat) når det ble gitt i kombinasjon med osilodrostat, sammenlignet med dosering alene.
- CYP3A4 – Geometrisk gjennomsnittsratio for AUC var 1,5 for midazolam (CYP3A4-substrat) når det ble gitt i kombinasjon med osilodrostat, sammenlignet med dosering alene.
- CYP2C19 – Geometrisk gjennomsnittsratio for AUC var 1,9 for omeprazol (CYP2C19-substrat) når det ble gitt i kombinasjon med osilodrostat, sammenlignet med dosering alene. Et signal på en tidsavhengig inhibering har imidlertid blitt observert *in vitro*, og konsekvensene av gjentatt dosering er derfor ukjent. Osilodrostat bør brukes med forsiktighet når det administreres samtidig med sensitive CYP2C19-substrater med en smal terapeutisk indeks.
- CYP1A2 – Geometrisk gjennomsnittsratio for AUC var 2,5 for koffein (CYP1A2-substrat) når det ble gitt i kombinasjon med osilodrostat, sammenlignet med dosering alene. Et signal på en CYP1A2-induksjon har imidlertid blitt observert *in vitro*, og konsekvensene av gjentatt dosering er derfor ukjent. Osilodrostat bør brukes med forsiktighet når det administreres samtidig med sensitive CYP1A2-substrater med en smal terapeutisk indeks, som f.eks. teofyllin og tizanidin.

I en studie med friske frivillige (n = 24) hadde ikke osilodrostat (30 mg to ganger daglig i 7 dager før samtidig administrering med et oralt kombinasjonsprevensjonsmiddel med 0,03 mg etinyløstradiol og 0,15 mg levonorgestrel, og deretter i ytterligere 5 dager) en klinisk betydningsfull effekt på AUC og maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) for etinyløstradiol (geometrisk gjennomsnittlig ratio: henholdsvis 1,03 og 0,88) og AUC for levonorgestrel (geometrisk gjennomsnittlig ratio:1,02). C_{max} for levonorgestrel falt så vidt utenfor den aksepterte intervallet for bioekvivalens (geometrisk gjennomsnittlig ratio: 0,86; 90 % konfidensintervall: 0,737-1,00). Effektene av en lengre induksjonsperiode og interaksjon med andre hormonelle prevensjonsmidler har imidlertid ikke blitt undersøkt (se også pkt. 4.4 og 4.6).

In vitro-data
In vitro-data for osilodrostat og dets hovedmetabolitt M34,5 tyder både på et hemmende og induserende potensiale for CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5, et tidsavhengig hemmende potensiale for CYP2C19, og et hemmende potensiale for CYP2E1 og UGT1A1. Det kan ikke utelukkes om osilodrostat kan påvirke eksponeringen for sensitive substrater av disse enzymene.

In vitro-data for osilodrostat og dets hovedmetabolitt M34,5 tyder på et hemmende potensiale for OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 og MATE1. Det kan ikke utelukkes at osilodrostat kan påvirke eksponeringen for sensitive substrater av disse transportørene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Basert på prekliniske data kan osilodrostat forårsake fosterskade når det administreres til en gravid kvinne. Før behandlingsoppstart hos fertile kvinner er det anbefalt at en graviditetstest foretas. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og i minst én uke etter behandlingen. Dersom andre hormonelle prevensjonsmidler enn den orale kombinasjonen av etinyløstradiol og levonorgestrel benyttes, anbefales bruk av et prevensjonsmiddel i barriereform i tillegg (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av osilodrostat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Isturisa bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om osilodrostat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Isturisa og i minst én uke etter avsluttet behandling.

Fertilitet

Det er ingen data om effekten av osilodrostat på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist effekter på løpetidssyklus og redusert fertilitet hos hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Isturisa har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør gjøres oppmerksom på muligheten for svimmelhet og fatigue (se pkt. 4.8), og bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 210 pasienter med Cushings sykdom har blitt behandlet med osilodrostat i de pivotale fase III-studiene.

De mest vanlige (insidens ≥ 10 %) bivirkningene som ble rapportert i de pivotale fase III-studiene (C2301 og C2302) med Isturisa, var binyrebarksvikt (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler), fatigue, ødem, oppkast, kvalme, redusert appetitt, hodepine, svimmelhet, hypotensjon, artralgi, myalgi, takykardi og økt testosteron i blod.

Sikkerhetsprofilen til Isturisa var generelt samsvarende for alle typer Cushings syndrom som ble studert i kliniske studier.

Bivirkningstabell

Bivirkninger (Tabell 1) er listet opp etter MedDRA-organklassesystem. Innen hvert organklassesystem er bivirkningene rangert etter frekvens, med høyest frekvens angitt først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); svært sjeldne (< 1/10 000).

Tabell 1 Bivirkninger

Organklassesystem	**Frekvens-kategori**	**Foretrukken term***
Endokrine sykdommer	Svært vanlige	Binyreinsuffisiens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hypokalemi, redusert appetitt
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, hodepine
	Vanlige	Synkope
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Takykardi
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast, kvalme, diaré, magesmerter
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett, hirsutisme**, akne**

Organklassesystem	Frekvens-kategori	Foretrukken term*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi, artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue, ødem
	Vanlige	Uvelhetsfølelse
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt testosteron i blod**, økt kortikotropin i blod
	Vanlige	Forlenget QT på EKG, økte transaminaser

* Noen termer viser til gruppert term med to eller flere foretrukne MedDRA-termer som ble ansett som klinisk sammenlignbare. Termen "binyreinsuffisiens" inkluderer termene "glukokortikoidmangel", "akutt binyrebarkinsuffisiens", "steroidabstinenssyndrom", "redusert fritt kortisol i urin", "redusert kortisol"

** Observert hos kvinnelige pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

CYP11B1-hemming av osilodrostat er forbundet med akkumulering av forløpere til binyresteroid og økte testosteronnivåer. I en klinisk studie med osilodrostat økte gjennomsnittlige testosteronnivåer hos kvinnelige pasienter fra høy normalverdi ved baseline til over øvre normalverdigrense. Økningene gikk tilbake når behandlingen ble avbrutt. Økningen i testosteron ble forbundet med milde til moderate tilfeller av hirsutisme eller akne i en undergruppe av pasienter.

Verdier av adrenokortikotropisk hormon (ACTH) over 10 ganger høyere enn normalverdier ble observert hos enkelte pasienter med Cushings syndrom som ble behandlet med osilodrostat i kliniske studier (se pkt. 5.1), og kan være forbundet med kortisolverdier under normalverdier.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdosering kan resultere i alvorlig hypokortisolisme. Tegn og symptomer som tyder på hypokortisolisme kan inkludere kvalme, oppkast, fatigue, lavt blodtrykk, magesmerter, tap av appetitt, svimmelhet og synkope.

Ved mistanke om overdosering bør behandling med Isturisa avbrytes, kortisolnivåer kontrolleres, og om nødvendig initiere tilførsel av kortikosteroider. Grundig overvåking kan være nødvendig, inkludert monitorering av QT-intervall, blodtrykk, glukose, væske- og elektrolyttbalanse inntil pasientens tilstand er stabil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antikortikosteroider, ATC-kode: H02CA02

Virkningsmekanisme

Osilodrostat er en kortisolsyntesehemmer. Den er en sterk hemmer av 11β-hydroksylase (CYP11B1), enzymet som er ansvarlig for det siste trinnet i biosyntesen av kortisol i binyrene.

CYP11B1-hemming er forbundet med akkumulering av forløpere, f.eks. 11-deoksykortisol, og akselerering av biosyntesen i binyrene, inkludert androgener. Ved Cushings syndrom vil også et fall i plasmakonsentrasjonen av kortisol stimulere ACTH-sekresjonen, gjennom feedback-mekanismen som akselererer biosyntesen av steroider (se pkt. 4.8).

Farmakodynamiske effekter

I en grundig QT-studie (n = 86 friske frivillige menn og kvinner) med osilodrostat var den maksimale forskjellen i QTcF-intervallvarighet sammenlignet med placebo på 1,73 msek. (90 % KI: 0,15; 3,31) ved en dose på 10 mg, og 25,38 msek. (90 % KI: 23,53; 27,22) ved en supraterapeutisk dose på 150 mg. Basert på interpolering av disse resultatene er gjennomsnittlig maksimal forlengelse estimert til +5,3 msek. ved den høyeste anbefalte dosen på 30 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av osilodrostat hos pasienter med endogent Cushings syndrom hos voksne ble evaluert i to multisenterstudier i fase III (studie C2301 og C2302).

Studie C2301 er en randomisert abstinensstudie (RW), og studie C2302 er en dobbeltblindet, randomisert studie av osilodrostat vs. placebo.

Studie C2301
Studien C2301 besto av en 26-ukers åpen, enkeltarmet behandlingsperiode med osilodrostat, etterfulgt av en 8-ukers dobbelblindet randomisert seponeringsperiode hvor pasienter ble randomisert 1:1- til enten osilodrostat eller placebo, og en påfølgende 14-ukers åpen periode med osilodrostat. Pasienter som opprettholdt klinisk nytte av osilodrostat, kunne fortsette i en langvarig forlengelsesperiode til siste pasient nådde uke 72, for å samle inn ytterligere effekt- og sikkerhetsdata.

Kriteriene for deltagelse inkluderte Cushings sykdom (med bekreftelse på at forhøyede nivåer av adrenokortikotropisk hormon var av hypofysær opphav), og et gjennomsnittlig nivå av fritt kortisol i urinen (mUFC, derivert ut ifra tre 24-timers urinprøver) på mer enn 1,5 ganger øvre normalverdi (ULN) ved screening.

Totalt 137 voksne pasienter ble inkludert i studien. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 41,2 år, og hovedandelen var kvinner (77 %). Syv pasienter var 65 år eller eldre. Tidligere behandling inkluderte hypofysær kirurgi hos 88 % av pasientene og tidligere legemiddelbehandling hos 75 % av pasientene. Gjennomsnittlig og median mUFC-nivå ved baseline var henholdsvis 1006,0 nmol/24 t (7 x ULN) og 476,4 nmol/24 t (3 x ULN) (ULN: 138 nmol/24 t). Komorbiditeter ved baseline inkluderte hypertensjon (67,9 % av pasienter), fedme (29,9 %), diabetes mellitus (21,9 %) og osteoporose (27,7 %).

Pasienter fikk en startdose på 2 mg osilodrostat to ganger daglig og dosen kunne opptitreres basert på individuell respons og tolerabilitet under en initiell 12-ukers periode. Pasienter uten ytterligere doseøkninger under de påfølgende 12 ukene og med en mUFC ≤ ULN i uke 24, ble i uke 26 randomisert i et 1:1-forhold til enten osilodrostat eller tilsvarende placebo i 8 uker (dobbeltblindet randomisert seponeringsperiode), etterfulgt av åpen osilodrostat i resten av studien. I uke 26 ble 71 pasienter randomisert i et 1:1-forhold til å fortsette å få osilodrostat (n = 36) eller bytte over til placebo (n = 35). Pasienter som ikke var kvalifiserte til randomisering i uke 24 (n = 47) fortsatte på åpen behandling med osilodrostat. Nitten pasienter avbrøt behandlingen før uke 26. 113 pasienter fullførte uke 48, og 106 pasienter gikk inn i forlengelsesfasen. Ytterligere 8 pasienter avbrøt behandlingen mellom uke 48 og uke 72.

Hovedmålet var å sammenligne andelen av komplette respondere i uke 34 (slutten på den 8-ukers randomiserte seponeringsperioden) mellom pasienter som ble randomisert til å fortsette aktiv behandling og placebo. For det primære endepunktet ble en komplett respons definert som en mUFC-verdi ≤ ULN i uke 34. Pasienter som fikk økt dose under den randomiserte

seponeringsperioden eller som måtte seponere den randomiserte behandlingen ble ansett som ikke-respondere. Det sekundære hovedendepunktet var å vurdere komplett responsrate i uke 24. Pasienter med doseøkninger mellom uke 12 og 24, og pasienter uten gyldige mUFC-evalueringer i uke 24 ble regnet som ikke-respondere for det sekundære hovedendepunktet.

Resultater
Studien C2301 nådde sitt primære endepunkt og sitt sekundære hovedendepunkt (Tabell 2).

Mediane mUFC-nivåer ble redusert til 62,5 nmol/24 t (-84,1 % endring fra baseline, n = 125) i uke 12, til 75,5 nmol/24 t (-82,3 %, n = 125) i uke 24 og til 63,3 nmol/24 t (-87,9 %, n = 108) i uke 48 og til 64 nmol/24 t (-86,6 %, n = 96) i uke 72.

Median tid til første normale mUFC, med doseeskaleringen som ble brukt i studien, var 41 dager.

Tabell 2 Viktige resultater: Fase III-studie av pasienter med Cushings sykdom (studie C2301)

	Osilodrostat n = 36	**Placebo n = 34**	
Primært endepunkt: Andel responder på slutten av den randomiserte seponeringsperioden (uke 34) n (%) (95 % KI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Forskjell i responsrate (odds ratio): osilodrostat vs. placebo	13,7 (3,7; 53,4) 2-sidig p-verdi < 0,001		
Sekundære endepunkter			**Alle pasienter N = 137**
Sekundært hovedendepunkt: Andel pasienter med mUFC ≤ ULN i uke 24 og ingen doseøkning etter uke 12 (95 % KI)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Komplett mUFC-responsrate (mUFC ≤ ULN) i uke 48 (95 % KI)			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Komplett mUFC-responsrate (mUFC ≤ ULN) i uke 72 (95 % KI)			86 (62,8 %) (54,1; 70,9)
mUFC: gjennomsnittlig fritt kortisol i urin; ULN: øvre normalverdi; KI: konfidensintervall; respons: mUFC ≤ ULN.			

Det ble observert forbedringer i kardiovaskulære og metabolske parametre (Tabell 3) og 85,6 % av pasienter med tilgjengelige evalueringer viste en forbedring i minst ett fysisk kjennetegn på Cushings sykdom i uke 48. Med den lengre oppfølgingen ble forbedringer i kardiovaskulære og metabolske parametere og fysiske kjennetegn ved Cushings sykdom opprettholdt.

Tabell 3 Kardiovaskulære og metabolske parametre

	Baseline	**Uke 24**	**Uke 48**
Systolisk blodtrykk (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Diastolisk blodtrykk (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Kroppsvekt (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Midjemål (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Behandling med osilodrostat resulterte også i en bedring i pasientrapporterte utfall. Forbedringer fra baseline over minste etablert viktige forskjell (MID) ble observert for Cushings QoL (totalscore, subskala for fysiske problemer og subskala for psykososiale problemer), EQ-5D Utility index og BDI-II (depresjon). Gjennomsnittlig Cushing QoL totalscore bedret seg fra 42,2 ved baseline til 58,2 (+14,0; +52,3 % endring fra baseline) i uke 48. Forbedringene som ble observert i hovedfasen, ble opprettholdt i forlengelsesfasen.

Studie C2302
Studien C2302 var en dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 74 voksne pasienter (hvorav 73 ble behandlet) med Cushings sykdom. Studien besto av en hovedfase på 12 uker med en dobbeltblindet, placebokontrollert periode, etterfulgt av en 36 ukers åpen behandlingsperiode med osilodrostat. Kriteriene for deltagelse inkluderte et gjennomsnittlig nivå av fritt kortisol i urinen (mUFC, derivert ut ifra tre 24-timers urinprøver) på mer enn 1,3 ganger øvre normalverdi (ULN = 138 nmol/24 t) ved screening, og bekreftelse på at forhøyede nivåer av ACTH var av hypofysær opphav.

Gjennomsnittsalderen til de inkluderte pasientene var 41,2 år, og 84 % av dem var kvinner. Totalt sett hadde 87,7 % blitt operert før studiestart, og 12,3 % av pasientene hadde fått strålebehandling før studiestart. Følgende relevante komorbiditeter ble rapportert i anamnesen til de inkluderte pasientene: hypertensjon (61,6 %), fedme (13,7 %), diabetes mellitus (16,4 %) og osteoporose (26,0 %). Median og gjennomsnittlig mUFC-nivå ved baseline var henholdsvis 340,3 nmol/24 t (2,5 x ULN) og 431,7 nmol/24 t (3 x ULN).

Ved baseline ble pasientene randomisert i et 2:1-forhold til enten osilodrostat 2 mg to ganger daglig eller tilsvarende placebo. Dosen kunne opptitreres med 3 ukers intervaller opptil 20 mg to ganger daglig. Ved slutten på den 12-ukers dobbeltblindede, randomiserte perioden fikk alle pasientene åpen behandling med osilodrostat. Startdosen var 2 mg to ganger daglig. Pasienter som fikk daglig dose < 2 mg to ganger daglig i løpet av den 12-ukers dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte fasen, fortsatte med sin siste dose fra periode 1 uavhengig av behandling.

Hovedmålet med studien var å sammenligne andelen av komplette respondere (mUFC ≤ ULN) ved slutten på den 12-ukers placebokontrollerte perioden mellom pasienter som ble randomisert til osilodrostat, og pasienter som ble randomisert til placebo. Pasienter som måtte seponere den randomiserte behandlingen eller måtte avbryte studien i løpet av den placebokontrollerte perioden, ble ansett som ikke-respondere. Det sekundære hovedmålet var å vurdere andelen av komplette respondere i begge gruppene kombinert i uke 36 (mUFC ≤ ULN) hos pasienter som fikk osilodrostat. Dosereduksjoner og midlertidige doseavbrudd av sikkerhetsårsaker utelukker ikke at pasientene regnes som komplette respondere for det sekundære hovedendepunktet.

Resultater
I studie C2302 ble det primære effektmålet (andel av komplette respondere på slutten av den 12-ukers placebokontrollerte perioden) nådd.

Tabell 4 Resultater for primært endepunkt – fase III-studie (C2302)

	Osilodrostat n = 48	**Placebo n = 25**	
Primært endepunkt: Komplett responsrate ved slutten av 12-ukers placebokontrollert periode (95 % KI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Forskjell i responsrate (odds ratio): osilodrostat vs. placebo	43,4 (7,1; 343,2) 2-sidig p-verdi på < 0,0001		
Sekundære endepunkter			**Alle pasienter N = 73**
Sekundært hovedendepunkt: Andel av komplette respondere etter 36-ukers behandling med osilodrostat i begge gruppene kombinert (95 % KI)			59/73 (80,8 %) (69,9; 89,1)
mUFC: gjennomsnittlig fritt kortisol i urin; ULN: øvre normalverdi; KI: konfidensintervall; respons: mUFC ≤ ULN.			

Totalt sett ble mUFC konsekvent redusert under behandling med osilodrostat. Median mUFC ble redusert fra 342,2 nmol/24 t (2,5 x ULN) ved baseline til 49,2 nmol/24 t (0,4 x ULN; endring fra

baseline -83,6 %) i uke 12 hos pasienter behandlet med osilodrostat, mens median mUFC hos placebo-pasienter gikk fra 297,6 nmol/24 t (2,2 x ULN) ved baseline til 305,5 nmol/24 t (2,2 x ULN; endring fra baseline +4,5 %).

Median tid til første normale mUFC, med doseopptrappingen som ble brukt i studien, var 35 dager hos pasienter behandlet med osilodrostat.

Osilodrostatbehandling viste en forbedring i kardiovaskulære kliniske og metabolske parametre (f.eks. fastende glukose, systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk, vekt og midjemål) forbundet med Cushings sykdom. Forbedringen i disse parametrene ble observert allerede ved slutten av den placebokontrollerte perioden (uke 12) og opprettholdt i den åpne behandlingsperioden (uke 12 til 48).

I løpet av den placebokontrollerte perioden var det en tendens til at flere pasienter i osilodrostatgruppen opplevde bedring i de fysiske symptomene på Cushings sykdom, sammenlignet med placebogruppen. Unntakene var innenfor områdene ansiktsrødme, strekkmerker og proksimal muskelatrofi.

Andre årsaker til Cushings syndrom

Effekt av osilodrostat ble også evaluert hos ni voksne japanske pasienter med andre årsaker til Cushings syndrom (binyreadenom, ektopisk kortikotropinsyndrom og ACTH-uavhengig makronodulær binyrehyperplasi; studie C1201). I uke 12 (primært endepunkt) ble det observert komplett respons (mUFC ≤ ULN) hos 6 pasienter (66,7 %) og partiell respons (mUFC-reduksjon med minst 50 %) hos ytterligere én pasient (11,1 %). Median gjennomsnittsdose brukt i studien var 2,6 mg/dag (område 1,3–7,5 mg/dag). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studien var 24 uker, og langtidseksponering var begrenset.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med osilodrostat i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved binyrebarkhyperfunksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Osilodrostat er en høyoppløselig og høypermeabel forbindelse (BCS-klasse 1). Det absorberes raskt (t_{max} ~1 t) og oral absorpsjon hos mennesker antas å være tilnærmet fullstendig. Steady state oppnås innen dag 2.

Samtidig administrering med mat påvirket ikke absorpsjonen i klinisk signifikant grad. I en studie med friske frivillige (n = 20) resulterte administrering av en enkeltdose osilodrostat på 30 mg sammen med et måltid med høyt fettinnhold i en moderat reduksjon av AUC og C_{max} med henholdsvis 11 % og 21 %, og median t_{max} ble utsatt fra 1 til 2,5 timer.

Ingen klinisk relevant akkumulering ble observert i kliniske studier. En akkumuleringsratio på 1,3 ble estimert for doseområdet på 2 til 30 mg.

Distribusjon

Median tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/F) for osilodrostat er ca. 100 liter. Proteinbindingen for osilodrostat og dets hovedmetabolitt M34,5 er lav (mindre enn 40 %) og konsentrasjonsuavhengig. Osilodrostat har et blod-til-plasma-konsentrasjonsforhold på 0,85.

Osilodrostat er ikke et substrat for transportørene OATP1B1 eller OATP1B3.

Biotransformasjon

I en human ADME-studie med friske forsøkspersoner som fikk administrert en enkeltdose på 50 mg [^{14}C]-osilodrostat, ble metabolisering vurdert som den viktigste clearanceveien for osilodrostat, i og med at ~80 % av dosen ble utskilt som metabolitter. De tre hovedmetabolittene i plasma (M34,5, M16,5 og M24,9) representerte henholdsvis 51 %, 9 % og 7 % av dosen. Både M34,5 og M24,9 har lengre halveringstider enn osilodrostat, og noe akkumulering forventes med dosering to ganger daglig . Reduksjonen i bidraget fra osilodrostat til radioaktivitet-AUC over tid etter dosering, viste seg å falle sammen med en tilsvarende økningen i bidraget fra M34,5.

Tretten metabolitter ble karakterisert i urinen, hvorav de tre hovedmetabolittene var M16,5, M22 (et M34,5 glukuronid) og M24,9, med henholdsvis 17, 13 og 11 % av dosen. Dannelsen av hovedmetabolitten i urin, M16,5 (direkte N-glukuronid), ble katalysert av UGT1A4, 2B7 og 2B10. Mindre enn 1 % av dosen ble skilt ut som M34,5 (dioksygenert osilodrostat) i urinen, men 13 % av dosen ble identifisert som M22 (M34,5-glukuronid). Dannelsen av M34,5 var ikke-CYP-mediert.

Flere CYP-enzymer og UDP-glukuronosyltransferaser bidrar til metaboliseringen av osilodrostat, og ingen enkeltenzymer bidrar mer enn 25 % til total clearance, Hoved CYP-enzymene som er involvert i metaboliseringen av osilodrostat er CYP3A4, 2B6 og 2D6. Det totale CYP-bidraget er 26 %, totalt UGT-bidrag er 19 % og ikke-CYP-/ikke-UGT-mediert metabolisering ble vist å bidra til ~50 % av total clearance. Osilodrostat viste i tillegg en høy intrinsisk permeabilitet, lav effluksratio og beskjeden påvirkning av hemmere av effluksratio *in vitro*. Dette tyder på at potensiell risiko for legemiddelinteraksjoner med samtidig administrerte legemidler som hemmer transportører eller et enkelt CYP- eller UGT-enzym er lav.

In vitro-data indikerer at metabolittene ikke bidrar til den farmakologiske effekten av osilodrostat.

Eliminasjon

Halveringstiden for av osilodrostat er ca. 4 timer.

I en ADME-studie ble hovedandelen (91%) av den radioaktive dosen av osilodrostat eliminert i urin, med kun en liten mengde eliminert i feces (1,6 % av dosen). Den lave prosentandelen av dosen som elimineres i urin som uendret osilodrostat (5,2 %) indikerer at metabolisme er hovedmekanismen for clearance hos mennesker.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksponeringen (AUC_{inf} og C_{max}) økte mer enn proporsjonalt med dosen i det terapeutiske doseområdet.

Legemiddelinteraksjoner (se også pkt. 4.5)

In vitro data indikere at hverken osilodrostat eller dets hovedmetabolitt M34.5 inhiberer følgende enzymer og transportører ved klinisk relevante konsentrasjoner: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 og MATE2-K. Siden eksponeringen for M34,5 ikke har blitt fastslått etter gjentatt dosering, er den kliniske relevansen av resultatene av *in vitro*-legemiddelinteraksjoner for M34,5 ukjent.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon
I en fase I-studie med 33 forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt leverfunksjon som fikk en enkeltdose på 30 mg osilodrostat, var AUC_{inf} henholdsvis 1,4 og 2,7 ganger høyere i kohortene med moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon. C_{max} var 15 og 20 % lavere i kohortene med moderat og alvorlig grad. Terminal halveringstid økte til 9,3 timer og 19,5 timer i kohortene med moderat og alvorlig grad. Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) hadde ingen

signifikant innvirkning på eksponeringen. Absorpsjonsraten ble ikke påvirket av graden av nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon
I en fase I-studie med 15 individer med varierende grad av nyrefunksjon som fikk en enkeltdose av osilodrostat 30 mg, ble en sammenlignbar systemisk eksponering sett hos individer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresvikt og normal nyrefunksjon.

Rase/etnisitet og kroppsvekt
Relativ biotilgjengelighet var ca. 20 % høyere hos asiatiske pasienter sammenlignet med andre etnisiteter. Kroppsvekt viste seg ikke å være noen avgjørende faktor med hensyn til denne forskjellen.

Alder og kjønn
Alder og kjønn hadde ingen signifikant påvirkning på eksponering for osilodrostat hos voksne. Det var et begrenset antall eldre pasienter i kliniske studier (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

I studier med gjentatt dosering hos mus, rotter og hunder, var sentralnervesystem, lever, kvinnelige reproduksjonsorganer og binyrene de primære målorganene. I langtiddstudier (26- og 29-ukers) var NOAEL for effekter på lever, reproduksjonsorganer og binyre minst fire ganger den kliniske eksponeringen hos mennesker, basert på AUC. Funn relatert til sentralnervesystem (aggresjon, hypersensitivitet for berøring og økt eller redusert aktivitetsnivå) ble sett hos rotte, mus og hund. NOAEL for effekter på sentralnervesystemet var omtrent 2-ganger human fri C_{max} basert på den mest sensitive arten.

Karsinogenisitet og mutagenisitet

Gentoksisitetsforsøk utført *in vitro* i bakteriesystemer og *in vitro* og *in vivo* i pattedyrsystemer med og uten metabolsk aktivering indikerer ingen relevant risiko hos mennesker. I karsinogenisitetsstudier hos rotter og mus ble det observert en økt forekomst av hepatocellulært adenom/karsinom (ved lavere doser hos hanndyr enn hos hunndyr), og neoplastiske endringer i follikulært skjoldbruskadenom/karsinom (kun hos hannrotter). Funnene er sannsynligvis spesifikke for gnagere og anses ikke som relevante for mennesker.

Fertilitets- og reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier hos kaniner og rotter viste embryotoksisitet, fostertoksisitet (økt resorpsjon og nedsatt fosterlevedyktighet, nedsatt fostervekt, ytre misdannelser og endringer i organer og skjelett) og teratogenisitet ved doser som var toksiske for mordyret. NOAEL var 10 ganger den humane eksponeringen (AUC) i en pre- og postnatal utviklingsstudie, og 8 til 73 ganger den humane eksponeringen (AUC) i en fertilitets- og tidlig embryoutviklingsstudie. I en embryoføtal utviklingsstudie var NOAEL for mordyr og fostre på 0,6 ganger den humane eksponeringen (AUC).

Toksisitet hos ungdyr

Funnene fra toksisitetsstudier hos ungrotter var hovedsakelig i overensstemmelse med de observerte funnene fra studier hos voksne rotter. Forsinket seksuell modning ble observert ved høye doser uten påvirkning av reproduksjonsytelse eller -parametre etter en 6-ukers rekonvalesensperiode. Det var ingen effekt på vekst av lange rørben eller adferd.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Mannitol
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silika, kolloidalt vannfritt

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talk

1 mg tablett
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

5 mg tablett
Gult jernoksid (E172)

10 mg tablett
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av aluminium med 10 tabletter.
Pakningen inneholder 60 tabletter (6 blisterpakninger med 10 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Isturisa 1 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/19/1407/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. januar 2020
Dato for siste fornyelse: 07 oktober 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isturisa 1 mg filmdrasjerte tabletter
osilodrostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg osilodrostat (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1407/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Isturisa 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isturisa 1 mg tabletter
osilodrostat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isturisa 5 mg filmdrasjerte tabletter
osilodrostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg osilodrostat (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1407/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Isturisa 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isturisa 5 mg tabletter
osilodrostat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isturisa 10 mg filmdrasjerte tabletter
osilodrostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg osilodrostat (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1407/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Isturisa 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isturisa 10 mg tabletter
osilodrostat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Isturisa 1 mg tabletter, filmdrasjerte
Isturisa 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Isturisa 10 mg tabletter, filmdrasjerte
osilodrostat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Isturisa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Isturisa
3. Hvordan du bruker Isturisa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Isturisa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Isturisa er og hva det brukes mot

Hva Isturisa er
Isturisa er et legemiddel som inneholder virkestoffet osilodrostat.

Hva Isturisa brukes mot
Isturisa brukes hos voksne til behandling av endogent Cushings syndrom, en tilstand der kroppen produserer for mye av hormonet kortisol. For mye kortisol kan føre til mange forskjellige symptomer, som f.eks. vektøkning (spesielt rundt midjen), måneformet ansikt, at man lett får blåmerker, uregelmessig menstruasjon, for mye kropps- og ansiktshår, og at man generelt føler seg svak, trøtt eller uvel.

Hvordan Isturisa virker
Isturisa blokkerer hovedenzymet som danner kortisol i binyrene. Effekten av dette er å redusere overproduksjonen av kortisol og forbedre symptomene på endogent Cushings syndrom.

2. Hva du må vite før du bruker Isturisa

Bruk ikke Isturisa
- dersom du er allergisk overfor osilodrostat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Isturisa.

Dersom noe av følgende gjelder for deg, ta kontakt med lege før du bruker Isturisa:
- dersom du har en hjertelidelse eller en hjerterytmelidelse, som f.eks. uregelmessige hjerteslag, inkludert en tilstand som kalles forlenget QT-syndrom (forlengelse av QT-intervallet).
- dersom du har en leversykdom; det kan hende legen din må endre Isturisa-dosen din.

Kontakt lege umiddelbart dersom du har to eller flere av følgende symptomer under behandling med Isturisa. Dette kan være tegn på at du har binyreinsuffisiens (lave kortisolnivåer):
- svakhet
- svimmelhet
- utmattelse
- manglende appetitt
- kvalme
- oppkast

Disse symptomene kan vedvare i flere måneder etter at du har sluttet med Isturisa. Du bør kontakte legen din, fordi du kan ha behov for ytterligere overvåking og/eller behandling.

Tester før og under behandling
Legen din vil teste blodet og/eller urinen din før du starter behandlingen og regelmessig under behandlingen. Dette er for å oppdage mulige avvik i nivåer av magnesium, kalsium og kalium, og også for å måle kortisolnivåene. Avhengig av resultatene kan det hende legen vil forandre dosen din.

Dette legemidlet kan ha en uønsket effekt (kalt QT-forlengelse) på hjertefunksjonen. Legen din vil derfor også undersøke for denne effekten ved å gjennomføre et elektrokardiogram (EKG) før du starter behandlingen og under behandlingen.

Hvis ditt Cushing syndrom skyldes en godartet tumor (kalt adenom) i hypofysen, kan legen din vurdere å avslutte behandlingen dersom en undersøkelse (skanning) av hypofysen avdekker at adenomet har spredt seg til nærliggende områder.

Barn og ungdom
Dette legemidlet er ikke anbefalt til pasienter under 18 år. Dette skyldes at det mangler data hos disse pasientene.

Andre legemidler og Isturisa
Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du nevner følgende legemidler:
- legemidler som kan ha en uønsket effekt (kalt QT-forlengelse) på hjertefunksjonen. Dette inkluderer legemidler til behandling av unormal hjerterytme, slik som kinidin, sotalol og amiodaron; legemidler til behandling av allergier (antihistaminer); antidepressiva, slik som amitriptylin og legemidler til behandling av psykiske lidelser (antipsykotika); antibiotika, inkludert følgende typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol, og andre legemidler mot Cushing syndrom (pasireotid, ketokonazol)
- teofyllin (til behandling av pusteproblemer), eller tizanidin (til behandling av muskelsmerter og muskelkramper)

Graviditet og amming
Dette legemidlet skal ikke benyttes under graviditet eller ved amming, med mindre legen din har bedt deg om det. Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prevensjon
Kvinner som kan bli gravide bør bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandlingen og i minst én uke etter den siste dosen. Snakk med legen din angående behov for bruk av prevensjon før du begynner å bruke Isturisa.

Kjøring og bruk av maskiner
Svimmelhet og utmattelse kan forekomme under behandling med Isturisa. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du får disse symptomene.

Isturisa inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som

"natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Isturisa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vanlig startdose er to 1 mg tabletter, to ganger daglig (ca. hver 12. time). Pasienter med asiatisk avstamning og pasienter med leversykdommer kan trenge en lavere startdose (én 1 mg tablett, to ganger daglig).

Det er mulig at legen endrer dosen din etter at du har startet behandlingen. Dette vil avhenge av hvordan du responderer på behandlingen. Høyeste anbefalte dose er 30 mg to ganger daglig.

Isturisa-tabletter tas i munnen og kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Isturisa
Kontakt lege eller sykehus umiddelbart hvis du har tatt mer av Isturisa enn du skulle og du føler deg uvel (f.eks. hvis du føler deg svak, svimmel, trøtt eller kvalm, eller du må kaste opp), eller hvis noen har tatt legemidlet ditt ved et uhell. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Isturisa
Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Du kan bare vente til neste gang du skal ta en dose og sørge for å ta den til riktig tid.

Dersom du avbryter behandling med Isturisa
Ikke avbryt behandlingen med Isturisa med mindre legen har gitt deg beskjed om det. Dersom du avbryter behandlingen med Isturisa, kan symptomene dine komme tilbake.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Vær spesielt oppmerksom på følgende:
- si umiddelbart ifra til legen din dersom du får en hjertelidelse eller hjerterytmelidelse, som f.eks. raske og uregelmessige hjerteslag, selv ved hvile, hjertebank, blackout eller besvimelse (dette kan være et tegn på en tilstand kalt QT-forlengelse, en bivirkning som kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- si umiddelbart ifra til legen din dersom du har to eller flere av disse symptomene: svakhet, svimmelhet, utmattelse (fatigue), manglende appetitt, kvalme, oppkast. Dette kan bety at du har binyreinsuffisiens (lave kortisolnivåer), en bivirkning som kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer. Binyreinsuffisiens opptrer når Isturisa i for stor grad reduserer mengden av kortisol. Dette har større sannsynlighet for å forekomme under periode med økt stress. Legen din vil korrigere dette ved å bruke et hormonlegemiddel eller ved å justere dosen av Isturisa.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- lave kortisolnivåer (binyreinsuffisiens)
- oppkast
- kvalme
- diaré
- magesmerter
- utmattelse (fatigue)
- væskeoppsamling som fører til hovenhet (ødem), spesielt rundt anklene
- unormale blodprøver (økte nivåer av testosteron, økte nivåer av adrenokortikotropisk hormon, også kjent som ACTH, lave nivåer av kalium)

- redusert appetitt
- svimmelhet
- rask hjerterytme (takykardi)
- myalgi (muskelsmerter)
- artralgi (leddsmerter)
- hodepine
- utslett
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- for mye hår i ansikt eller på kroppen (hirsutisme)
- akne

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- generell følelse av uvelhet (malaise)
- unormale resultater på tester av leverfunksjon
- besvimelse (synkope)
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker hjerterytmen

Melding av bivirkninger
Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Isturisa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Isturisa
- Virkestoff er osilodrostat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg osilodrostat, 5 mg osilodrostat eller 10 mg osilodrostat.
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 "Isturisa inneholder natrium"), magnesiumstearat, kolloidalt vannfritt silika
  - Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), jernoksider (E172, se nedenfor), makrogol og talkum.
    - Isturisa 1 mg filmdrasjerte tabletter inneholder gult jernoksid og rødt jernoksid.
    - Isturisa 5 mg filmdrasjerte tabletter inneholder gult jernoksid.
    - Isturisa 10 mg filmdrasjerte tabletter inneholder gult jernoksid, rødt jernoksid og svart jernoksid.

Hvordan Isturisa ser ut og innholdet i pakningen
Isturisa er tilgjengelig i pakninger som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter.

1 mg tablettene er lysegule, runde, uten delestreker og preget med “1” på den ene siden. Diameter er ca. 6,1 mm.

5 mg tabletter er gule, runde, uten delestreker og preget med “5” på den ene siden. Diameter er ca. 7,1 mm.

10 mg tabletter er lyseoransje til brune, runde, uten delestreker og preget med “10” på den ene siden. Diameter er ca. 9,1 mm.

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

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

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

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

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

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

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

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

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

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

Nederland
Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): https://www.ema.europa.eu