

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Isturisa 1 mg comprimidos revestidos por película  
Isturisa 5 mg comprimidos revestidos por película  
Isturisa 10 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Isturisa 1 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém fosfato de osilodrostate correspondente a 1 mg de osilodrostate.

### Isturisa 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém fosfato de osilodrostate correspondente a 5 mg de osilodrostate.

### Isturisa 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém fosfato de osilodrostate correspondente a 10 mg de osilodrostate.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Isturisa 1 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos amarelo-claro, redondos, biconvexos com bordos biselados, sem ranhura, com '1' gravado num dos lados. Diâmetro aproximado 6,1 mm.

### Isturisa 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos amarelos, redondos, biconvexos com bordos biselados, sem ranhura, com '5' gravado num dos lados. Diâmetro aproximado 7,1 mm.

### Isturisa 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos castanho-alaranjado-claro, redondos, biconvexos com bordos biselados, sem ranhura, com '10' gravado num dos lados. Diâmetro aproximado 9,1 mm.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Isturisa é indicado no tratamento da Síndrome de Cushing endógena em adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência em endocrinologia ou medicina interna e que tenham acesso a instalações adequadas para monitorizar as respostas

bioquímicas, já que a dose tem que ser ajustada para atender às necessidades terapêuticas do doente, com base na normalização dos níveis de cortisol.

### Posologia

A dose inicial recomendada de osilodrostate é 2 mg duas vezes por dia. Para doentes com ascendência Asiática recomenda-se uma dose inicial reduzida de 1 mg duas vezes por dia (ver secção 5.2).

A dose pode ser gradualmente ajustada (inicialmente em incrementos de dose de 1 ou 2 mg) com base na resposta individual e tolerabilidade, com o objetivo de atingir níveis normais de cortisol. Recomenda-se que os níveis de cortisol (por exemplo cortisol livre urinário de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) sejam monitorizados a cada 1-2 semanas até que a resposta clínica adequada seja mantida. Posteriormente, pode ser considerada monitorização menos frequente, conforme clinicamente indicada, a não ser que existam razões para monitorização adicional (ver secções 4.4 e 4.5). Os aumentos de dose não devem ocorrer com mais frequência do que uma vez a cada 1 a 2 semanas e devem ser orientados pelos resultados das avaliações de cortisol e pela resposta clínica individual.

A dose de osilodrostate deve ser diminuída ou o tratamento temporariamente interrompido se os níveis de cortisol estiverem abaixo do limite inferior do normal, ou se houver uma redução rápida nos níveis de cortisol para a parte inferior do intervalo normal, ou se o doente apresentar sinais ou sintomas sugestivos de hipocortisolismo (ver secção 4.4). Isturisa pode ser retomado, com uma dose mais baixa, após a resolução dos sintomas, desde que os níveis de cortisol se encontrem acima do limite inferior do normal na ausência de substituição de glucocorticoides. A gestão de outras suspeitas de reações adversas em qualquer altura durante o tratamento, pode também requerer uma redução temporária da dose ou uma interrupção temporária do tratamento.

A dose de manutenção habitual em estudos clínicos variou entre 2 e 7 mg duas vezes por dia.

A dose máxima recomendada de Isturisa é 30 mg duas vezes por dia.

Se não tomar uma dose, o doente deve tomar a dose seguinte no horário previsto; a dose seguinte não deve ser duplicada.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não existe evidência que sugira a necessidade de ajuste de dose em doentes com 65 anos de idade ou mais. Contudo, os dados sobre a utilização de osilodrostate nesta população são limitados e Isturisa deve, portanto, ser utilizado com precaução neste grupo etário.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). Os níveis de cortisol livre urinário (CLU) devem ser interpretados com precaução em doentes com compromisso renal moderado a grave devido a reduzida excreção de CLU. Devem ser considerados métodos alternativos para monitorização de cortisol nestes doentes.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), a dose inicial recomendada é de 1 mg duas vezes por dia. Em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C), a dose inicial recomendada é 1 mg uma vez por dia à noite, com titulação crescente inicial para 1 mg duas vezes por dia (ver secção 5.2).

Os dados sobre a utilização em doentes com compromisso hepático são limitados. Pode ser necessária monitorização das glândulas suprarrenais mais frequente em doentes com compromisso hepático durante a titulação de dose.

## População pediátrica

A segurança e eficácia de Isturisa em doentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Via oral.

Isturisa pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hipocortisolismo

A inibição da síntese de cortisol por osilodrostate levou a eventos relacionados com hipocortisolismo como síndrome de abstinência de cortisol (diminuição sintomática dos níveis de cortisol, mas ainda acima do limite inferior do intervalo normal) e insuficiência adrenal (níveis de cortisol abaixo do intervalo normal).

Os níveis de cortisol devem ser monitorizados em intervalos regulares (ver secção 4.2), uma vez que podem ocorrer acontecimentos relacionados com hipocortisolismo a qualquer momento durante o tratamento e após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se monitorização adicional especialmente em condições de maior necessidade de cortisol, como esforço físico ou psicológico, ou durante alterações na medicação concomitante que possam afetar a exposição do osilodrostate (ver secção 4.5). Recomenda-se a utilização de métodos laboratoriais que não apresentem reatividade cruzada significativa com precursores de cortisol, como o 11-desoxicortisol que possam aumentar durante o tratamento com osilodrostate.

Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas associados ao hipocortisolismo (por exemplo, náuseas, vômitos, fadiga, dor abdominal, perda de apetite e tonturas).

Os doentes sintomáticos devem ser monitorizados quanto a hipotensão, hiponatremia, hipercalemia e/ou hipoglicemia. Se houver suspeita de hipocortisolismo, os níveis de cortisol devem ser avaliados e deve ser considerada redução ou interrupção temporária da dose de osilodrostate. Após a descontinuação do osilodrostate, a supressão do cortisol poderá persistir durante meses, independentemente da dose de osilodrostate administrada, e poderá necessitar de monitorização adicional. Se necessário, deve ser iniciada a substituição de corticosteroides. Isturisa pode ser retomado com uma dose mais baixa, após a resolução dos sintomas, desde que os níveis de cortisol estejam acima do limite inferior do normal na ausência de substituição de glucocorticoides.

#### Prolongamento QTc

Num extensivo estudo QT, osilodrostate foi associado a um prolongamento do intervalo QT dependente da dose (aumento máximo médio estimado de QTcF em +5,3 ms na dose máxima recomendada de 30 mg) que pode causar arritmias cardíacas (ver secção 5.1). Foram notificadas reações adversas de prolongamento QT e achados no ECG clinicamente relevantes, em ensaios clínicos.

Deve ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento com Isturisa, no prazo de uma semana após o início do tratamento, e conforme clinicamente indicado a partir daí. Se o intervalo QTc exceder 480 ms antes ou durante o tratamento, recomenda-se uma consulta de cardiologia. Pode ser necessária interrupção ou redução temporária de dose.

Deve ser corrigida qualquer hipocaliemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia antes da administração de Isturisa e os níveis de eletrólitos devem ser monitorizados periodicamente durante a terapêutica.

Isturisa deve ser utilizado com precaução e o benefício-risco cuidadosamente avaliado em doentes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QT tais como:

- síndrome do QT longo congénita,
- doença cardiovascular significativa (incluindo insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio recente, angina instável, taquicardia ventricular sustentada, bloqueio cardíaco avançado e bradiarritmias clinicamente significativas), e
- medicamentos concomitantes conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5).

Se Isturisa for utilizado em doentes com estes fatores de risco, recomenda-se monitorização por ECG mais frequente.

#### Crescimento de tumor corticotrófico

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com osilodrostate em doentes que, durante o tratamento, desenvolvam capacidade invasiva de tumor corticotrófico, confirmada por RM.

#### Utilização concomitante com inibidores e indutores enzimáticos potentes

Recomenda-se precaução e monitorização cuidadosa quando são introduzidos ou descontinuados medicamentos concomitantes que sejam inibidores ou indutores potentes de múltiplas enzimas, durante o tratamento com osilodrostate (ver secção 4.5), dado que podem afetar a exposição do osilodrostate e pode resultar em risco de acontecimentos adversos (devido a um aumento potencial na exposição) ou de eficácia reduzida (devido a uma possível redução na exposição).

#### Mulheres com potencial de engravidar

Isturisa pode causar danos fetais. O estado de gravidez deve ser verificado em mulheres com potencial de engravidar antes do início de Isturisa e, estas doentes, devem ser avisadas de um potencial risco para o feto e da necessidade de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos uma semana após interrupção do tratamento (ver secção 4.6).

#### Teor em sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, o que significa essencialmente que é “sem sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações farmacodinâmicas potenciais

A coadministração de osilodrostate com outras terapêuticas conhecidas por afetarem o intervalo QT podem levar a prolongamento QT em doentes com distúrbios de frequência cardíaca conhecidos (ver secções 4.4 e 5.1). Deve ser considerado um período de *washout* quando for feita mudança de outros produtos conhecidos por afetarem o intervalo QT, tais como pasireotido ou cetoconazol.

#### Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética de osilodrostate

O potencial de interações medicamentosas clínicas com medicamentos administrados concomitantemente que inibem transportadores ou uma enzima CYP ou UGT isoladamente é baixo (ver secção 5.2).

#### *Inibidores enzimáticos potentes*

Recomenda-se precaução durante o tratamento com osilodrostate quando são introduzidos ou descontinuados medicamentos concomitantes que inibem de forma potente múltiplas enzimas (ver

secção 4.4).

#### *Indutores enzimáticos potentes*

Recomenda-se precaução durante o tratamento com osilodrostate quando são introduzidos ou descontinuados medicamentos concomitantes que induzem de forma potente múltiplas enzimas (por ex. rifampicina) (ver secção 4.4).

#### Efeitos de osilodrostate sobre a farmacocinética de outros medicamentos

Uma vez que osilodrostate e o seu principal metabolito M34.5 podem inibir e/ou induzir múltiplas enzimas e transportadores, recomenda-se precaução quando o osilodrostate é coadministrado com enzimas sensíveis ou substratos transportadores com um índice terapêutico estreito. Os dados de interação disponíveis encontram-se resumidos abaixo (ver também secção 5.2).

#### *Estudos clínicos*

Num estudo com voluntários saudáveis (n=20) utilizando uma dose única de 50 mg de osilodrostate e uma mistura de medicamentos específica, osilodrostate revelou ser um inibidor ligeiro da CYP2D6 e CYP3A4/5, um inibidor ligeiro a moderado da CYP2C19 e um inibidor moderado da CYP1A2.

- CYP2D6 – o rácio das médias geométricas da área sob a curva (AUC) foi 1,5 para o dextrometorfano (substrato CYP2D6) quando em dose com osilodrostate em comparação com dose isolada.
- CYP3A4 – o rácio das médias geométricas da AUC foi 1,5 para o midazolam (substrato CYP3A4) quando em dose com osilodrostate em comparação com dose isolada.
- CYP2C19 – o rácio das médias geométricas da AUC foi 1,9 para o omeprazol (substrato CYP2C19) quando em dose com osilodrostate em comparação com dose isolada. No entanto, observou-se *in vitro* um sinal de inibição dependente do tempo, pelo que não é clara a consequência após dose repetida. Osilodrostate deve ser utilizado com precaução quando é coadministrado com substratos CYP2C19 sensíveis com índice terapêutico estreito.
- CYP1A2 – o rácio das médias geométricas da AUC foi 2,5 para a cafeína (substrato CYP1A2) quando em dose com osilodrostate em comparação com dose isolada. No entanto, observou-se *in vitro* um sinal de indução da CYP1A2, pelo que não é clara a consequência após dose repetida. Osilodrostate deve ser utilizado com precaução quando coadministrado com substratos sensíveis da CYP1A2 com índice terapêutico estreito, como a teofilina e a tizanidina.

Num estudo com voluntários saudáveis (n=24), osilodrostate (30 mg duas vezes por dia durante 7 dias antes da administração concomitante com um contraceptivo oral contendo 0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel e continuando por mais 5 dias) não teve um efeito clinicamente significativo sobre a AUC e concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) de etinilestradiol (rácios das médias geométricas: 1,03 e 0,88, respetivamente) e AUC de levonorgestrel (rácio das médias geométricas: 1,02). A  $C_{max}$  de levonorgestrel caiu ligeiramente fora do intervalo aceitável de bioequivalência (rácio das médias geométricas: 0,86; intervalo de confiança 90%: 0,737-1,00. Os efeitos de um período de indução mais longo e a interação com contraceptivos hormonais não foram estudados (ver também secções 4.4 e 4.6).

#### *Dados in vitro*

Os dados *in vitro* para osilodrostate e o seu principal metabolito M34.5 sugerem um potencial para inibição e para indução da CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5, um potencial para inibição dependente do tempo da CYP2C19, e um potencial inibitório da CYP2E1 e UGT1A1. Não pode ser excluído que osilodrostate possa afetar a exposição de substratos sensíveis para estas enzimas.

Os dados *in vitro* para osilodrostate e o seu principal metabolito M34.5 sugerem um potencial inibitório da OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 e MATE1. Não pode ser excluído que osilodrostate possa afetar a exposição de substratos sensíveis para estes transportadores.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar

Com base em dados pré-clínicos, osilodrostate pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida. Recomenda-se a realização de um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até pelo menos uma semana após o tratamento. Se forem utilizados contraceptivos hormonais que não sejam a associação oral de etinilestradiol e levonorgestrel, recomenda-se uma forma de contraceção de barreira adicional (ver secção 4.5). Isturisa não deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de osilodrostate em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Isturisa não deve ser usado durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se osilodrostate/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Isturisa e até pelo menos uma semana após o tratamento.

### Fertilidade

Não existe informação sobre o efeito de osilodrostate na fertilidade humana. Estudos em animais revelaram efeitos sobre o ciclo menstrual e reduziram a fertilidade feminina em ratos (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Isturisa tem um efeito reduzido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados sobre o potencial de sentirem tonturas e fadiga (ver secção 4.8) e devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se ocorrerem estes sintomas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

No total, 210 doentes com doença de Cushing foram tratados com osilodrostate nos estudos principais de fase III.

As reações adversas mais frequentes (incidência  $\geq 10\%$ ) notificadas nos estudos principais de fase III (C2301 e C2302) com Isturisa foram insuficiência suprarrenal (ver secção 4.4 Advertências e precauções), fadiga, edema, vômitos, náuseas, apetite diminuído, cefaleia, tonturas, hipotensão, artralgia, mialgia, taquicardia e testosterona no sangue aumentada.

O perfil de segurança de Isturisa foi geralmente consistente em todos os tipos de síndrome de Cushing estudados em ensaios clínicos.

### Lista tabular de reações adversas

As reações adversas (Tabela 1) encontram-se enumeradas pela classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 1 Reações adversas**

Classe de sistema de órgãos	Categoria de frequência	Termo preferido*
Doenças endócrinas	Muito frequentes	Insuficiência suprarrenal
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipocaliemia, apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas, cefaleias
	Frequentes	Síncope
Cardiopatias	Muito frequentes	Taquicardia
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Vômitos, náuseas, diarreia, dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea, hirsutismo**, acne**
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia, artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, edema
	Frequentes	Mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Testosterona sanguínea aumentada**, corticotrofina sanguínea aumentada
	Frequentes	Prolongamento de QT no eletrocardiograma, aumento das transaminases
* Alguns termos refletem o termo agrupado de dois ou mais termos preferidos MedDRA que foram considerados clinicamente semelhantes. O termo “insuficiência suprarrenal” inclui os termos “deficiência glucocorticoide”, “insuficiência adrenocortical aguda”, “síndrome de abstinência de esteroides”, “diminuição do cortisol livre na urina”, “diminuição do cortisol”.		
** Observado em doentes do sexo feminino.		

#### Descrição de reações adversas selecionadas

A inibição da CYP11B1 pelo osilodrostate está associada à acumulação de precursores de esteroides suprarrenais e aumentos de testosterona. Num estudo clínico com osilodrostate, os níveis médios de testosterona em doentes do sexo feminino aumentaram de um valor normal alto no início, para acima do limite superior do intervalo normal. Os aumentos reverteram quando o tratamento foi interrompido. O aumento de testosterona foi associado a casos ligeiros a moderados de hirsutismo ou acne num subgrupo de doentes.

Foram observados valores da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) superiores a 10 vezes o limite superior do normal em alguns doentes com Doença de Cushing tratados com osilodrostate nos estudos clínicos (ver secção 5.1) e podem ser associados com os valores de cortisol abaixo do limite inferior do normal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode resultar em hipocortisolismo grave. Sinais e sintomas sugestivos de hipocortisolismo podem incluir náuseas, vômitos, fadiga, pressão arterial baixa, dor abdominal, perda de apetite, tonturas e síncope.

Em caso de suspeita de sobredosagem, Isturisa deve ser interrompido, os níveis de cortisol devem ser verificados e, se necessário, deve ser iniciada suplementação de corticosteroides. Pode ser necessária vigilância cuidadosa, incluindo monitorização do intervalo QT, pressão arterial, glicose, equilíbrio de fluidos e eletrólitos até que a condição do doente esteja estável.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anticorticosteroides, código ATC: H02CA02

#### Mecanismo de ação

Osilodrostate é um inibidor da síntese de cortisol. Inibe de forma potente a 11 $\beta$ -hidroxilase (CYP11B1), a enzima responsável pela etapa final da biossíntese do cortisol na glândula suprarrenal.

A inibição da CYP11B1 está associada com a acumulação de precursores tais como 11-desoxicortisol e aceleração da biossíntese suprarrenal incluindo de androgénios. Na Doença de Cushing, a queda na concentração plasmática de cortisol também estimula a secreção de ACTH através do mecanismo de *feedback* que acelera a biossíntese de esteroides (ver secção 4.8).

#### Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo extensivo QT (n=86 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino) com osilodrostate, as diferenças máximas de duração do intervalo QTcF para o placebo foram 1,73 ms (IC 90%: 0,15; 3,31) na dose de 10 mg e 25,38 ms (IC 90%: 23,53; 27,22) na dose supra-terapêutica de 150 mg. Com base na interpolação destes resultados, estima-se que o prolongamento máximo médio na dose mais alta recomendada de 30 mg seja +5,3 ms.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de osilodrostate em doentes com síndrome de Cushing endógena em adultos foram avaliadas em dois estudos multicêntricos de fase III (estudo C2301 e estudo C2302).

O estudo C2301 é um estudo de suspensão aleatorizada do tratamento (RW, do inglês *randomized withdrawal*) e o estudo C2302 é um estudo com dupla ocultação e aleatorizado de osilodrostate vs. placebo.

#### *Estudo C2301*

O estudo C2301 consistiu num período aberto de 26 semanas de tratamento com osilodrostate num grupo único, seguido por um período de suspensão do tratamento em dupla ocultação e aleatorizado de 8 semanas no qual os doentes foram aleatorizados num rácio de 1:1 para osilodrostate ou placebo, e subsequentemente um período aberto de 14 semanas com osilodrostate.

Os doentes que mantiveram benefícios clínicos sob tratamento com osilodrostate puderam continuar num período de extensão de longo prazo até o último doente ter alcançado a semana 72, com vista a recolher mais dados de eficácia e segurança.

Os critérios de elegibilidade incluíram Doença de Cushing (com confirmação da fonte hipofisária do excesso da hormona adrenocorticotrófica), e valor de cortisol livre urinário médio (CLUm, determinado a partir de três colheitas de urina de 24 horas) superior a 1,5 vezes o limite superior do normal (LSN) na triagem.

Foram incluídos um total de 137 doentes adultos. A idade média dos doentes foi 41,2 anos, e a maioria eram do sexo feminino (77%). Sete doentes tinham 65 anos de idade ou mais. A terapêutica prévia incluiu cirurgia hipofisária em 88% dos doentes e terapêutica médica prévia em 75% dos doentes. Os valores CLUm médios e medianos iniciais foram 1006,0 nmol/24 h (7 x LSN) e 476,4 nmol/24 h (3 x LSN), respetivamente (LSN: 138 nmol/24 h). As comorbilidades iniciais incluíram hipertensão (67,9% dos doentes), obesidade (29,9%), diabetes *mellitus* (21,9%) e osteoporose (27,7%).

Os doentes receberam uma dose inicial de 2 mg de osilodrostate duas vezes por dia e a dose poderia ser aumentada com base na resposta e tolerabilidade individuais durante um período inicial de 12 semanas. Os doentes sem aumento de dose durante as 12 semanas seguintes e com um CLUm  $\leq$ LSN na semana 24 foram aleatorizados num rácio de 1:1 na semana 26 para receber osilodrostate ou placebo correspondente durante 8 semanas (período de suspensão do tratamento aleatorizado com dupla ocultação), seguido de período sem ocultação com osilodrostate durante o restante estudo. Na semana 26, 71 doentes foram aleatorizados num rácio de 1:1 para continuar a receber osilodrostate (n=36) ou para mudar para placebo (n=35). Os doentes que não eram elegíveis para aleatorização na semana 24 (n=47) continuaram o tratamento aberto com osilodrostate. Dezanove doentes descontinuaram antes da semana 26. Cento e treze doentes concluíram a semana 48 e 106 doentes entraram na fase de extensão. Oito doentes adicionais descontinuaram entre a semana 48 e a semana 72.

O objetivo primário foi comparar a proporção de respondedores completos na semana 34 (o final do período de suspensão do tratamento aleatorizado de 8 semanas) entre doentes aleatorizados para manter o tratamento ativo e para placebo. Para o parâmetro de avaliação primário, foi definido como resposta completa o valor CLUm  $\leq$ LSN na semana 34. Os doentes cuja dose foi aumentada durante o período de suspensão do tratamento aleatorizado ou interromperam o tratamento aleatorizado foram considerados não-respondedores. O parâmetro de avaliação secundário principal foi avaliar a taxa de resposta completa na semana 24. Os doentes com aumentos de dose entre as semanas 12 e 24 e os doentes sem avaliação válida de CLUm na semana 24 foram contabilizados como não-respondedores para o parâmetro de avaliação secundário.

### *Resultados*

O estudo C2301 atingiu os seus objetivos primário e secundário (Tabela 2).

Os níveis CLUm medianos diminuíram para 62,5 nmol/24 h (variação de -84,1% desde o valor de base, n=125) na semana 12, para 75,5 nmol/24 h (-82,3%, n=125) na semana 24, para 63,3 nmol/24 h (-87,9%, n=108) na semana 48 e para 64 nmol/24 h (-86,6%, n=96) na semana 72.

O tempo mediano até ao primeiro CLUm normal, com o escalonamento de doses utilizado no estudo, foi de 41 dias.

**Tabela 2 Resultados principais: Estudo de Fase III em doentes com Doença de Cushing (estudo C2301)**

	<b>Osilodrostate n=36</b>	<b>Placebo n=34</b>	
<b>Parâmetro de avaliação primário:</b> Proporção de respondedores no final do período de suspensão do tratamento aleatorizado (semana 34) n (%) (IC 95%)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
<b>Diferença de taxa de resposta (odds ratio):</b> osilodrostate vs. placebo	13,7 (3,7; 53,4) Valor p bilateral <0,001		
<b>Parâmetros de avaliação secundários</b>			<b>Todos os doentes N=137</b>
Parâmetro de avaliação secundário principal: Proporção de doentes com CLUm ≤LSN na semana 24 e sem aumento de dose após a semana 12 (IC 95%)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Taxa de resposta CLUm completa (CLUm ≤LSN) na semana 48 (IC de 95%)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Taxa de resposta CLUm completa (CLUm ≤LSN) na semana 72 (IC de 95%)			86 (62,8%) (54,1; 70,9)
CLUm: cortisol livre urinário médio; LSN: limite superior do normal; IC: intervalo de confiança; resposta: CLUm ≤LSN.			

Observaram-se melhorias nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos (Tabela 3) e 85,6% dos doentes com avaliações disponíveis apresentaram melhorias em pelo menos uma característica física de Doença de Cushing na semana 48. Com o seguimento mais longo, foram mantidas as melhorias nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos e nas características físicas da síndrome de Cushing.

**Tabela 3 Parâmetros cardiovasculares e metabólicos**

	<b>Valor inicial</b>	<b>Semana 24</b>	<b>Semana 48</b>
Pressão arterial sistólica (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Peso corporal (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Perímetro abdominal (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

O tratamento com osilodrostate também resultou numa melhoria dos resultados relatados pelos doentes. Observaram-se melhorias face aos valores iniciais, acima da diferença mínima importante (DMI) estabelecida para QoL de Cushing (pontuação total, subescala Problemas físicos e subescala Questões psicossociais, índice de Utilidade EQ-5D e pontuações BDI-II (depressão)). A pontuação total média da QoL de Cushing melhorou de 42,2 no início para 58,2 (+14,0; +52,3% variação face ao valor inicial) na semana 48. As melhorias observadas durante a fase central foram mantidas durante a fase de extensão.

#### *Estudo C2302*

O estudo C2302 utilizou um desenho com dupla ocultação e controlado com placebo em 74 doentes adultos (dos quais 73 foram tratados) com doença de Cushing. O estudo foi composto por uma fase central de 12 semanas de um período com dupla ocultação e controlado com placebo, seguido de um período de tratamento em regime aberto de 36 semanas com osilodrostate. Os critérios de elegibilidade incluíram um valor de cortisol livre urinário médio (CLUm, determinado a partir de três colheitas de urina de 24 horas) superior a 1,3 vezes o limite superior do normal (LSN=138 nmol/24 h) na triagem, e uma confirmação da fonte hipofisária do excesso da ACTH.

A idade média dos doentes inscritos foi 41,2 anos, e 84% eram do sexo feminino. No global, 87,7% tinham sido submetidos a cirurgia antes da entrada no estudo e 12,3% dos doentes tinham recebido radioterapia antes do início do estudo. As seguintes comorbilidades relevantes foram notificadas na história médica dos doentes inscritos: hipertensão (61,6%), obesidade (13,7%), diabetes *mellitus* (11,0%) e osteoporose (26,0%). Os níveis de CLUm no início do estudo medianos e médios foram 340,3 nmol/24 h (2,5 x LSN) e 431,7 nmol/24 h (3 x LSN), respetivamente.

No início do estudo, os doentes foram atribuídos aleatoriamente numa proporção 2:1 para receber osilodrostate 2 mg duas vezes por dia ou o placebo correspondente; a dose podia ser aumentada gradualmente em intervalos de 3 semanas até 20 mg duas vezes por dia. No fim do período aleatorizado e com dupla ocultação de 12 semanas, todos os doentes foram tratados com osilodrostate em regime aberto. A dose inicial foi 2 mg duas vezes por dia. Os doentes a receber uma dose diária <2 mg durante a fase controlada com placebo, aleatorizada e com dupla ocultação de 12 semanas continuaram com a respetiva última dose do período 1 independentemente do tratamento.

O objetivo primário do estudo foi comparar a proporção de doentes com resposta completa (CLUm<LSN) no fim do período controlado com placebo de 12 semanas, entre doentes aleatorizados para o osilodrostate e doentes aleatorizados para o placebo. Os doentes que descontinuaram o tratamento aleatorizado ou que descontinuaram o estudo durante o período controlado com placebo foram considerados doentes não-respondedores. O principal objetivo secundário foi avaliar a proporção de doentes com resposta completa em ambos os braços combinados na semana 36 (CLUm<LSN) em doentes que receberam osilodrostate. As reduções da dose e as interrupções da dose temporárias por motivos de segurança não impedem que os doentes sejam contabilizados como doentes com resposta completa para o principal parâmetro de avaliação secundário.

#### Resultados

No estudo C2302, o parâmetro de avaliação de eficácia primário (proporção de doentes com resposta completa no fim do período controlado com placebo de 12 semanas) foi atingido.

**Tabela 4 Resultados do parâmetro de avaliação primário — estudo de fase III (C2302)**

	<b>Osilodrostate n=48</b>	<b>Placebo n=25</b>	
<b>Parâmetro de avaliação primário:</b> Taxa de doentes com resposta completa no fim do período controlado com placebo de 12 semanas (IC de 95%*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (11,0; 26,0)	
<b>Diferença de taxa de resposta (odds ratio):</b> osilodrostate vs. placebo	43,4 (7,1; 343,2) Valor de <i>p</i> bilateral < 0,0001		
<b>Parâmetros de avaliação secundários</b>			<b>Todos os doentes N=73</b>
Principal parâmetro de avaliação secundário: Proporção de doentes com resposta completa após tratamento de 36 semanas com osilodrostate em ambos os braços combinados (IC de 95%)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
CLUm: cortisol livre urinário médio; LSN: limite superior do normal; IC: intervalo de confiança; resposta: CLUm≤LSN.			

No global, o CLUm diminuiu de forma consistente durante o tratamento com osilodrostate. O CLUm mediano foi reduzido de 342,2 nmol/24 h (2,5 x LSN) no início do estudo para 49,2 nmol/24 h (0,4 x LSN; alteração desde o início do estudo de -83,6%) na semana 12 em doentes tratados com osilodrostate, enquanto o CLUm mediano dos doentes tratados com placebo sofreu uma alteração de 297,6 nmol/24 h (2,2 x LSN) no início do estudo para 305,5 nmol/24 h (2,2 x LSN; alteração desde o início do estudo de +4,5%).

O tempo mediano até ao primeiro CLUm normal, com o escalonamento de doses utilizado no estudo, foi de 35 dias em doentes tratados com osilodrostate.

O tratamento com osilodrostate demonstrou uma melhoria nos parâmetros clínicos e metabólicos com relação cardiovascular (p. ex. glicose em jejum, tensão arterial sistólica (TAS), tensão arterial diastólica (TAD), peso e perímetro da cintura) associados à doença de Cushing. A melhoria nestes parâmetros foi observada logo no fim do período controlado com placebo (semana 12) e mantida durante o período de tratamento em regime aberto (semana 12 a 48).

Durante o período controlado com placebo, houve uma tendência no sentido de mais doentes no braço de osilodrostate apresentarem melhorias nas respetivas características físicas da doença de Cushing, em comparação com o braço de placebo. As exceções foram nos domínios do rubor facial, estrias e atrofia muscular proximal.

#### Outras causas de síndrome de Cushing

A eficácia do osilodrostate também foi avaliada em 9 doentes japoneses adultos com outras causas de síndrome de Cushing (adenoma suprarrenal, síndrome da corticotrofina ectópica e hiperplasia suprarrenal macronodular independente de ACTH; estudo C1201). Na semana 12 (parâmetro de avaliação primário), observou-se uma resposta completa ( $CLUm \leq LSN$ ) em 6 doentes (66,7%) e uma resposta parcial (CLUm reduzido em, pelo menos, 50%) num doente adicional (11,1%). A mediana da dose média utilizada no estudo foi 2,6 mg/dia (intervalo 1,3-7,5 mg/dia). A duração média do tratamento neste estudo foi de 24 semanas e a exposição a longo prazo foi limitada.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com osilodrostate em um ou mais subgrupos da população pediátrica em hiperfunção suprarrenal cortical (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Osilodrostate é um composto altamente solúvel e altamente permeável (BCS, *Biopharmaceutics Classification System* classe 1). É rapidamente absorvido ( $t_{max} \sim 1$  h) e assume-se que a absorção é quase total no ser humano. O estado estacionário é atingido ao dia 2.

A coadministração com alimentos não afetou a absorção numa extensão clinicamente significativa. Num estudo com voluntários saudáveis ( $n=20$ ), a administração de uma dose única de 30 mg de osilodrostate com uma refeição rica em gordura resultou numa redução modesta da AUC e  $C_{max}$  em 11% e 21%, respetivamente, e a  $t_{max}$  mediana foi retardada de 1 para 2,5 horas.

Não se observou acumulação clinicamente relevante em estudos clínicos. Foi estimado um rácio de acumulação de 1,3 para o intervalo de dose entre 2 a 30 mg.

### Distribuição

A mediana de volume de distribuição aparente ( $V_z/F$ ) de osilodrostate é aproximadamente 100 litros. A ligação de osilodrostate e do seu principal metabolito M34.5 às proteínas é baixa (menos de 40%) e independente da concentração. O rácio de concentração sangue-plasma de osilodrostate é 0,85.

Osilodrostate não é um substrato para transportadores OATP1B1 ou OATP1B3.

### Biotransformação

Num estudo de ADME em indivíduos saudáveis após administração de uma dose única de 50 mg

[<sup>14</sup>C]-osilodrostate, o metabolismo foi considerado a via de depuração mais importante para osilodrostate dado que ~80% da dose foi excretada como metabolitos. Os três principais metabolitos no plasma (M34.5, M16.5 e M24.9) representaram 51%, 9% e 7% da dose, respetivamente. Ambos M34.5 e M24.9 têm semividas mais longas do que osilodrostate e é expectável alguma acumulação com doses de duas vezes por dia. A diminuição na contribuição de osilodrostate para a AUC da radioatividade com o tempo após a administração foi praticamente coincidente com o aumento na contribuição de M34.5.

Foram categorizados treze metabolitos na urina, sendo M16.5, M22 (um glucuronido M34.5) e M24.9 os três principais metabolitos, com 17, 13 e 11% da dose, respetivamente. A formação do principal metabolito na urina M16.5 (N-glucuronido direto) foi catalizado por UGT1A4, 2B7 e 2B10. Menos de 1% da dose foi excretada como M34.5 (osilodrostate dioxigenado) na urina mas 13% da dose foi identificada como M22 (M34.5-glucuronido). A formação de M34.5 não foi mediada por CYP.

Múltiplas enzimas CYP e glucuronosiltransferases UDP contribuem para o metabolismo de osilodrostate e nenhuma enzima contribui com mais de 25% para o total da eliminação. As principais enzimas CYP envolvidas no metabolismo de osilodrostate são CYP3A4, 2B6 e 2D6. A contribuição total de CYP é 26%, a contribuição total de UGT é 19% e o metabolismo não mediado por CYP nem por UGT mostrou contribuir para ~50% da eliminação total. Além disso, osilodrostate mostrou uma permeabilidade intrínseca elevada, rácio de efluxo baixo e impacto modesto dos inibidores sobre o rácio de efluxo *in vitro*. Tal sugere que o potencial de interações medicamentosas clínicas com medicamentos administrados concomitantemente que inibem transportadores ou uma enzima CYP ou UGT isoladamente é baixo.

Os dados *in vitro* indicam que os metabolitos não contribuem para o efeito farmacológico de osilodrostate.

### Eliminação

A semivida de eliminação de osilodrostat é aproximadamente 4 horas.

Num estudo ADME, a maioria (91%) da dose radioativa de osilodrostate foi eliminada na urina, apenas com uma pequena quantidade eliminada nas fezes (1,6% da dose). A baixa percentagem da dose eliminada na urina como osilodrostate inalterado (5,2%) indica que o metabolismo é a principal via de eliminação no ser humano.

### Linearidade/não linearidade

A exposição ( $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$ ) aumentou mais do que proporcionalmente à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica.

### Interações medicamentosas (ver também secção 4.5)

Os dados *in vitro* indicam que nem osilodrostate nem o seu principal metabolito M34.5 inibem as seguintes enzimas e transportadores em concentrações clinicamente relevantes: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 e MATE2-K. Uma vez que não foi ainda determinada a exposição ao M34.5 após dose repetida, desconhece-se a relevância clínica dos resultados de interação medicamentosa observados *in vitro* para M34.5.

### Populações especiais

#### *Compromisso hepático*

Num estudo de fase I em 33 indivíduos com variados graus de compromisso hepático utilizando uma dose única de 30 mg de osilodrostate, a  $AUC_{inf}$  foi 1,4 e 2,7 vezes maior nos coortes de compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C), respetivamente. A  $C_{max}$  foi 15 e 20% mais baixa nos coortes de compromisso moderado e grave. A semivida terminal aumentou para 9,3 horas e 19,5 horas nos coortes de compromisso moderado e grave. O compromisso hepático ligeiro

(Child-Pugh A) não influenciou a exposição de forma significativa. A taxa de absorção não foi afetada pelo grau de compromisso hepático.

#### *Compromisso renal*

Num estudo de fase I em 15 indivíduos com variados graus de função renal, utilizando uma dose única de 30 mg de osilodrostate, a exposição sistêmica observada foi comparável em indivíduos com compromisso renal grave, doença renal em fase terminal e função renal normal.

#### *Raça/etnia e peso corporal*

A biodisponibilidade relativa foi aproximadamente 20% mais alta em doentes Asiáticos comparativamente com outras etnias. O peso corporal não revelou ser um determinante importante dessa diferença.

#### *Idade e género*

A idade e o género não tiveram impacto significativo na exposição do osilodrostate em adultos. O número de doentes idosos em estudos clínicos foi limitado (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade de dose repetida realizados em ratinhos, ratos e cães, o sistema nervoso central, o fígado, os órgãos reprodutivos femininos e a glândula suprarrenal foram os órgãos alvo primários. O NOAEL para efeitos hepáticos, nos órgãos reprodutivos e suprarrenais nos estudos de longo prazo (semana 26 e 39) foi pelo menos quatro vezes a exposição clínica no ser humano com base na AUC. Observaram-se alterações do SNC (agressão, hipersensibilidade ao toque e atividade diminuída ou aumentada) no rato, no ratinho e no cão. O NOAEL para efeitos do SNC foi aproximadamente 2 vezes a  $C_{max}$  humana livre baseada nas espécies mais sensíveis.

#### Carcinogenicidade e mutagenicidade

Ensaio de genotoxicidade realizados *in vitro* em sistemas bacterianos e *in vitro* e *in vivo* em sistemas de mamíferos com e sem ativação metabólica não indicam um risco relevante em humanos. Em estudos de carcinogenicidade em ratos e ratinhos, observou-se um aumento na incidência de adenoma/carcinoma hepatocelular (em doses menores em machos do que em fêmeas) e alterações neoplásicas de adenoma/carcinoma folicular da tiroide (em ratos machos apenas). Estas observações são provavelmente específicos para roedores e considerados não relevantes para humanos.

#### Fertilidade e toxicidade reprodutiva

Estudos de reprodução em coelhos e ratos demonstraram embriotoxicidade, fetotoxicidade (aumento das reabsorções e diminuição da viabilidade fetal, diminuição do peso fetal, malformações externas e alterações viscerais e esqueléticas) e teratogenicidade em doses tóxicas maternas. O NOAEL foi 10 vezes a exposição humana (AUC) num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, e 8 a 73 vezes a exposição humana (AUC) num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos. A NOAEL materna e fetal no estudo de desenvolvimento embriofetal no coelho foi 0,6 vezes a exposição humana (AUC).

#### Toxicidade juvenil

Os resultados de estudos de toxicidade em ratos jovens foram amplamente consistentes com os observados em estudos com ratos adultos. Observou-se atraso na maturação sexual com doses elevadas, sem efeitos no desempenho ou parâmetros reprodutivos em geral após um período de recuperação de 6 semanas. Não houve efeitos sobre o crescimento de ossos longos ou desempenho comportamental.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose, microcristalina  
Manitol  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio  
Sílica, coloidal anidra

#### Película de revestimento

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco

#### Comprimido de 1 mg

Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

#### Comprimido de 5 mg

Óxido de ferro amarelo (E172)

#### Comprimido de 10 mg

Óxido de ferro amarelo(E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister Alu/Alu de 10 comprimidos.  
Embalagens contendo 60 comprimidos (6 blisters de 10 comprimidos).

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Isturisa 1 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1407/003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 09 de janeiro de 2020

Data da última renovação: 07 de outubro de 2024

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Isturisa 1 mg comprimidos revestidos por película  
osilodrostate

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de osilodrostate (sob a forma de fosfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1407/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Isturisa 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Isturisa 1 mg comprimidos  
osilodrostate

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Isturisa 5 mg comprimidos revestidos por película  
osilodrostate

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de osilodrostate (sob a forma de fosfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1407/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Isturisa 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Isturisa 5 mg comprimidos  
osilodrostate

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Isturisa 10 mg comprimidos revestidos por película  
osilodrostate

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de osilodrostate (sob a forma de fosfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1407/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Isturisa 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Isturisa 10 mg comprimidos  
osilodrostate

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Recordati Rare Diseases

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Isturisa 1 mg comprimidos revestidos por película**  
**Isturisa 5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Isturisa 10 mg comprimidos revestidos por película**  
osilodrostate

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso precise de esclarecimentos ou conselhos, consulte o seu farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Isturisa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Isturisa
3. Como tomar Isturisa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Isturisa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Isturisa e para que é utilizado**

##### **O que é Isturisa**

Isturisa é um medicamento que contém a substância ativa osilodrostate.

##### **Para que é utilizado Isturisa**

Isturisa é usado em adultos no tratamento da Síndrome de Cushing endógena, uma condição em que o organismo produz muita quantidade de uma hormona chamada cortisol. O excesso de cortisol pode levar a uma variedade de sintomas, como aumento de peso (particularmente à volta da cintura), rosto em lua-cheia, aparecimento de nódoas negras com facilidade, períodos irregulares, excesso de pelos faciais e corporais e sensação geral de fraqueza, cansaço ou indisposição.

##### **Como funciona Isturisa**

Isturisa bloqueia a principal enzima que produz o cortisol nas glândulas suprarrenais. O efeito disso é diminuir a produção excessiva de cortisol e melhorar os sintomas da Síndrome de Cushing endógena.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Isturisa**

##### **Não tome Isturisa**

- se tem alergia ao osilodrostate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Isturisa.

Se alguma das seguinte se aplicar a si, fale com o seu médico antes de tomar Isturisa:

- se tem um problema de coração ou um distúrbio do ritmo cardíaco, como batimento cardíaco irregular, incluindo uma situação denominada síndrome do intervalo QT prolongado (prolongamento do intervalo QT).

- se tem uma doença do fígado; o seu médico pode ter necessidade de alterar a dose de Isturisa.

Contacte imediatamente o seu médico se tiver dois ou mais destes sintomas durante o tratamento com Isturisa. Isto pode indicar que tem insuficiência suprarrenal (níveis baixos de cortisol):

- fraqueza
- cabeça oca ou vazia
- cansaço
- falta de apetite
- náuseas (sensação de enjoo)
- vómitos

Após a interrupção de Isturisa, estes sintomas poderão persistir durante meses. Deve contactar o seu médico, uma vez que poderá precisar de monitorização e/ou tratamento adicional.

### **Exames antes e durante o tratamento**

O seu médico irá pedir análises ao sangue e/ou urina antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento. Estas análises são para detetar possíveis anomalias nos seus níveis de magnésio, cálcio e potássio e também para avaliar os níveis de cortisol. Dependendo dos resultados, o seu médico pode alterar a sua dose.

Este medicamento pode ter um efeito indesejado (chamado prolongamento QT) no funcionamento do coração. O seu médico irá, portanto, verificar este efeito realizando um eletrocardiograma (ECG) antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento.

Se a sua Síndrome de Cushing é causada por um tumor benigno (chamado adenoma) na glândula pituitária, o seu médico pode considerar parar o tratamento se o seu exame à glândula pituitária mostrar que o adenoma se expandiu às áreas vizinhas.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é recomendado para doentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque não existem dados nestes doentes.

### **Outros medicamentos e Isturisa**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É particularmente importante que refira qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que podem vir a ter um efeito indesejado (chamado prolongamento QT) sobre o funcionamento do coração. Isto inclui medicamentos utilizados para o ritmo cardíaco anormal, como quinidina, sotalol e amiodarona; medicamentos usados para alergias (anti-histamínicos); antidepressivos como amitriptilina e medicamentos para distúrbios da saúde mental (antipsicóticos); antibióticos, incluindo os seguintes tipos: macrólidos, fluoroquinolonas ou imidazol; e outros medicamentos para a doença de Cushing (pasireotido, cetoconazol).
- teofilina (utilizada para tratar problemas respiratórios) ou tizanidina (usada para tratar dor muscular e/ou câibras)

### **Gravidez e amamentação**

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez ou a amamentação, a menos que o seu médico o tenha recomendado. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **Contraceção**

As mulheres que podem engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante pelo menos uma semana após a última dose. Fale com o seu médico sobre a necessidade de contraceção antes de começar a tomar Isturisa.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Podem ocorrer tonturas e cansaço durante o tratamento com Isturisa. Não conduza ou utilize máquinas se tiver estes sintomas.

### **Isturisa contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, o que significa essencialmente que é “sem sódio”.

### **3. Como tomar Isturisa**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial habitual é dois comprimidos de 1 mg duas vezes por dia (aproximadamente de 12 em 12 horas). Doentes de ascendência Asiática e doentes com doença hepática podem precisar de uma dose inicial mais baixa (um comprimido de 1 mg duas vezes ao dia).

Depois de iniciar o tratamento, o seu médico pode alterar a dose. Isso vai depender de como responder ao tratamento. A dose máxima recomendada é de 30 mg duas vezes por dia.

Os comprimidos Isturisa são tomados por via oral e podem ser tomados com ou sem alimentos.

#### **Se tomar mais Isturisa do que deveria**

Se tiver tomado mais Isturisa do que deveria e se não se sentir bem (por exemplo se se sentir fraco, com “cabeça oca”, cansado, com enjoos ou se tiver de vomitar), ou se alguém acidentalmente tomar o seu medicamento, contacte imediatamente um médico ou hospital para aconselhamento. Pode ser necessário tratamento médico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Isturisa**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Espere pelo horário da próxima dose e tome-a na hora prevista.

#### **Se parar de tomar Isturisa**

Não pare de tomar Isturisa a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Se parar o seu tratamento com Isturisa, os seus sintomas podem regressar.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.** Tome especial atenção ao seguinte:

- Fale imediatamente com o seu médico se tiver uma alteração cardíaca ou alteração do ritmo cardíaco, tal como batimento cardíaco acelerado ou irregular, mesmo em descanso, palpitações cardíacas, síncope ou desmaio (isto pode ser sinal de uma condição chamada prolongamento QT, um efeito indesejável que pode afetar até 1 em 10 pessoas).
- Contacte imediatamente o seu médico se tiver dois ou mais destes sintomas: fraqueza, sensação de desmaio, cansaço (fadiga), falta de apetite, náuseas (sensação de enjojo), vômitos. Isso pode indicar que tem insuficiência suprarrenal (níveis baixos de cortisol), um efeito indesejável que pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas. A insuficiência suprarrenal ocorre quando Isturisa reduz demasiado a quantidade de cortisol. É mais provável que ocorra durante períodos de esforço aumentado. O seu médico irá corrigir isto utilizando um medicamento hormonal ou ajustando a dose de Isturisa.

**Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- baixos níveis de cortisol (insuficiência adrenal)
- vômitos
- náuseas (sensação de enjojo)

- diarreia
- dor abdominal
- cansaço (fadiga)
- retenção de líquido levando a inchaço (edema), particularmente nos tornozelos
- resultados anormais nas análises ao sangue (níveis aumentados de testosterona, níveis aumentados de hormona adrenocorticotrófica, também conhecida como ACTH, níveis baixos de potássio)
- diminuição do apetite
- tonturas
- ritmo cardíaco acelerado (taquicardia)
- mialgia (dor muscular)
- artralgia (dor articular)
- dor de cabeça
- erupção cutânea
- pressão arterial baixa (hipotensão)
- crescimento excessivo de pelos faciais ou corporais (hirsutismo)
- acne.

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- sensação de mau estar geral (mal-estar)
- resultados anormais nos exames de função do fígado
- desmaio (síncope)
- atividade elétrica anormal do coração que afeta o seu ritmo.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Isturisa**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Isturisa**

- A substância ativa é osilodrostate. Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de osilodrostate, 5 mg de osilodrostate ou 10 mg de osilodrostate.
- Os outros componentes são:
  - No núcleo do comprimido: celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica (ver secção 2 “Isturisa contém sódio), estearato de magnésio, sílica coloidal anidra,.

- No revestimento do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxidos de ferro (E172, veja abaixo), macrogol e talco.
  - Isturisa 1 mg comprimidos revestidos por película contêm óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.
  - Isturisa 5 mg comprimidos revestidos por película contêm óxido de ferro amarelo.
  - Isturisa 10 mg comprimidos revestidos por película contêm óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

### **Qual o aspeto de Isturisa e conteúdo da embalagem**

Isturisa está disponível em embalagens contendo 60 comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos de 1 mg são amarelo-claro, redondos, sem ranhura, com ‘1’ gravado num dos lados. O diâmetro aproximado é 6,1 mm.

Os comprimidos de 5 mg são amarelos, redondos, sem ranhura, com ‘5’ gravado num dos lados. O diâmetro aproximado é 7,1 mm.

Os comprimidos de 10 mg são castanho-alaranjado-claro, redondos, sem ranhura, com ‘10’ gravado num dos lados. O diâmetro aproximado é 9,1 mm.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

Recordati  
 Tél/Tel: +32 2 46101 36

### **Lietuva**

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

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

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

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

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

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

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

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

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

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

**Nederland**  
Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

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

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

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

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

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

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

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel: +46 8 545 80 230

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>