

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety
Isturisa 5 mg filmom obalené tablety
Isturisa 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje osilodrostat-fosfát zodpovedajúci 1 mg osilodrostatu.

Isturisa 5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje osilodrostat-fosfát zodpovedajúci 5 mg osilodrostatu.

Isturisa 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje osilodrostat-fosfát zodpovedajúci 10 mg osilodrostatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety

Bledožlté, okrúhle, bikonvexné tablety so zrezanými hranami, bez deliacej ryhy, s označením „1“ na jednej strane. Priemer približne 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmom obalené tablety

Žlté, okrúhle, bikonvexné tablety so zrezanými hranami, bez deliacej ryhy, s označením „5“ na jednej strane. Priemer približne 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmom obalené tablety

Bledooranžovohnedé, okrúhle, bikonvexné tablety so zrezanými hranami, bez deliacej ryhy, s označením „10“ na jednej strane. Priemer približne 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Isturisa je indikovaná na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár so skúsenosťami v endokrinológii alebo internej medicíne, ktorý má prístup k vhodnému vybaveniu na sledovanie biochemických odpovedí, keďže dávka sa musí upravovať podľa terapeutických potrieb pacienta na základe normalizácie koncentrácií kortizolu.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 2 mg osilodrostatu dvakrát denne. U pacientov ázijského pôvodu sa odporúča znížená začiatková dávka 1 mg dvakrát denne (pozri časť 5.2).

Dávku možno postupne titrovať (spočiatku zvyšovaním dávky o 1 alebo 2 mg) na základe individuálnej odpovede a znášanlivosti, s cieľom dosiahnuť normálne koncentrácie kortizolu. Odporúča sa kontrolovať koncentrácie kortizolu (t.j. voľný kortizol v moči za 24 hodín, kortizol v sére/plazme) raz za 1-2 týždne, až do ustálenia dostatočnej klinickej odpovede. Potom, ak je to klinicky indikované a nie je dôvod pre ďalšie kontroly, možno zvážiť menej časté kontroly (pozri časti 4.4 a 4.5). K zvýšeniu dávky nemá dôjsť častejšie ako raz za 1-2 týždne a má sa riadiť výsledkami hodnotenia kortizolu a individuálnou klinickou odpoveďou.

Dávka osilodrostatu sa má znížiť alebo sa liečba má dočasne prerušiť, ak sú koncentrácie kortizolu pod dolnou hranicou normálnych hodnôt, alebo ak koncentrácie kortizolu rýchlo klesnú k dolnej časti normálneho rozmedzia, alebo ak má pacient prejavy alebo príznaky naznačujúce hypokortizolizmus (pozri časť 4.4). Liečba Isturisy sa môže po vymiznutí príznakov obnoviť pri nižšej dávke, pokiaľ sú hladiny kortizolu nad spodnou hranicou normálu pri absencii substitúcie glukokortikoidmi. Liečba iných suspektných nežiaducich reakcií kedykoľvek počas liečby si môže tiež vyžadovať dočasné zníženie dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Obvyklá udržiavacia dávka v klinických štúdiách bola medzi 2 a 7 mg dvakrát denne.

Maximálna odporúčaná dávka Isturisy je 30 mg dvakrát denne.

Pri vynechaní dávky má pacient užiť predpísanú dávku v najbližšom plánovanom čase; ďalšia dávka sa nemá zdvojnásobiť.

Starší ľudia (65 rokov alebo viac)

Nie sú dôkazy, ktoré by naznačovali, že u pacientov vo veku 65 rokov a starších sa vyžaduje úprava dávky. Údaje o použití v tejto populácii sú však obmedzené, preto sa Isturisa má používať v tejto vekovej skupine s opatnosťou.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Koncentrácie voľného kortizolu v moči (*urinary free cortisol*, UFC) sa majú interpretovať s opatnosťou u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek vzhľadom na znížené vylučovanie UFC. U týchto pacientov sa majú zvážiť alternatívne metódy monitorovania kortizolu.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (A podľa Childa-Pugha). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (B podľa Childa-Pugha) je odporúčaná začiatková dávka 1 mg dvakrát denne. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha) je odporúčaná začiatková dávka 1 mg jedenkrát denne večer, so začiatkovou titráciou nahor na 1 mg dvakrát denne (pozri časť 5.2).

Údaje o použití u pacientov s poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť počas titrovania dávky potrebná častejšia kontrola funkcie nadobličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Isturisy u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Isturisu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypokortizolizmus

Inhibícia syntézy kortizolu osilodrostatom mala za následok udalosti súvisiace s hypokortizolizmom, napr. syndróm z vysadenia kortizolu (symptomatický pokles koncentrácií kortizolu, ale ešte nad dolnou hranicou normálneho rozmedzia) a insuficienciu nadobličiek (koncentrácie kortizolu pod normálnym rozmedzím).

Koncentrácie kortizolu sa majú kontrolovať v pravidelných intervaloch (pozri časť 4.2), pretože udalosti súvisiace s hypokortizolizmom sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Odporúča sa ďalšie sledovanie, najmä za podmienok zvýšenej potreby kortizolu, napr. pri fyzickom alebo psychickom strese, alebo počas zmien v súbežne podávaných liekoch, ktoré môžu ovplyvniť expozíciu osilodrostatu (pozri časť 4.5). Odporúča sa používať laboratórne metódy, ktoré nevykazujú významnú skríženú reaktivitu s prekursorom kortizolu, napr. s 11-deoxykortizolom, ktoré sa môžu zvýšiť počas liečby osilodrostatom.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch spojených s hypokortizolizmom (napr. nauzea, vracanie, únava, bolesť brucha, strata chuti do jedenia a závraty).

Symptomatickí pacienti majú byť monitorovaní pre hypotenziu, hyponatriémiu, hyperkaliémiu a/alebo hypoglykémiu. Pri podozrení na hypokortizolizmus sa majú stanoviť koncentrácie kortizolu a zvážiť dočasné zníženie dávky alebo vysadenie osilodrostatu. Ak je to potrebné, má sa začať substitučná liečba kortikosteroidmi. Isturisu možno po vymiznutí symptómov znovu podať v nižšej dávke za predpokladu, že koncentrácie kortizolu sú bez substitúcie glukokortikoidmi nad dolnou hranicou normálneho rozmedzia.

Predĺženie QTc

V podrobnej štúdií zameranej na QT sa osilodrostat spájal s predĺžením intervalu QT závislým od dávky (priemerné maximálne odhadované zvýšenie QTcF o +5,3 ms pri najvyššej odporúčanej dávke 30 mg), čo môže vyvolať srdcové arytmie (pozri časť 5.1). V klinických štúdiách boli hlásené nežiaduce reakcie predĺženia QT a klinicky významné EKG nálezy.

Má sa vykonať vyšetrenie EKG pred začiatkom liečby Isturisu, do jedného týždňa od začatia liečby a neskôr podľa klinickej potreby. Ak interval QTc prekročí 480 ms pred liečbou alebo počas nej, odporúča sa konzultácia s kardiológom. Môže byť potrebné dočasné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Každá hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia sa má korigovať pred podaním Isturisy a hladiny elektrolytov sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať.

Isturisa sa má používať s opatrnosťou a pomer prínosu a rizika sa má starostlivo zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi pre predĺženie QT, napr.:

- vrodený syndróm dlhého intervalu QT,

- významné kardiovaskulárne ochorenie (vrátane kongestívneho zlyhávania srdca, nedávneho infarktu myokardu, nestabilnej angíny, pretrvávajúcej ventrikulárnej tachykardie, pokročilej srdcovej blokády a klinicky významnej bradyarytmie), a
- súbežne podávané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT (pozri časť 4.5).

Ak sa Isturisa používa u pacientov s týmito rizikovými faktormi, odporúča sa častejšie monitorovanie prostredníctvom EKG.

Rast kortikotropného nádoru

Ukončenie liečby osilodrostatom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa počas liečby rozvinie a na MRI potvrdí invazívnosť kortikotropného nádoru.

Súbežné použitie so silnými inhibítormi a induktormi enzýmov

Opatrnosť a dôkladnejšie sledovanie sa odporúča, keď sa počas liečby osilodrostatom začína alebo končí liečba súbežne podávanými liekmi, ktoré silne inhibujú alebo indukujú viaceré enzýmy (pozri časť 4.5), pretože môžu ovplyvniť expozíciu osilodrostatu a môžu mať za následok riziko nežiaducich udalostí (v dôsledku možného zvýšenia expozície) alebo zníženú účinnosť (v dôsledku možného zníženia expozície).

Ženy vo fertilnom veku

Isturisa môže spôsobiť poškodenie plodu. U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby Isturisou vylúčiť gravidita a tieto pacientky je potrebné poučiť o možnom riziku pre plod a nutnosti používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej jeden týždeň po skončení liečby (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Prípadné farmakodynamické interakcie

Súbežné podávanie osilodrostatu s inými liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú interval QT, môže mať za následok predĺženie QT u pacientov so známymi poruchami srdcového rytmu (pozri časti 4.4 a 5.1). Pri prechode z iných liekov, o ktorých je známe, že ovplyvňujú interval QT, ako je pasireotid alebo ketokonazol, sa má zvážiť obdobie pre elimináciu lieku.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku osilodrostatu

Potenciál pre klinické liekové interakcie (*drug-drug interactions*, DDI) so súbežne podávanými liekmi, ktoré inhibujú transportéry alebo len jeden CYP alebo UGT enzým, je nízky (pozri časť 5.2).

Silné inhibítory enzýmov

Opatrnosť sa odporúča, keď sa počas liečby osilodrostatom začína alebo končí liečba súbežne podávanými liekmi, ktoré silne inhibujú viaceré enzýmy (pozri časť 4.4).

Silné induktory enzýmov

Opatrnosť sa odporúča, keď sa počas liečby osilodrostatom začína alebo končí liečba súbežne podávanými liekmi, ktoré silne indukujú viaceré enzýmy (napr. rifampín) (pozri časť 4.4).

Účinky osilodrostatu na farmakokinetiku iných liekov

Pretože osilodrostat a jeho hlavný metabolit M34.5 môžu inhibovať a/alebo indukovať viac enzýmov a transportérov, odporúča sa celková opatrnosť, keď sa osilodrostat podáva súbežne s citlivými substrátmi enzýmov alebo transportérov s úzkym terapeutickým indexom. Dostupné údaje o interakciách sú zhrnuté ďalej (pozri tiež časť 5.2).

Klinické štúdie

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi (n=20), v ktorej sa použila jednorazová dávka 50 mg osilodrostatu a zmes skúmaných liečiv, sa zistilo, že osilodrostat je slabý inhibítor CYP2D6 a CYP3A4/5, slabý až stredne silný inhibítor CYP2C19 a stredne silný inhibítor CYP1A2.

- CYP2D6 – pomery geometrických priemerov AUC boli 1,5 pre dextrometorfán (substrát CYP2D6) keď sa podával s osilodrostatom v porovnaní so samostatným podaním
- CYP3A4 – pomery geometrických priemerov AUC boli 1,5 pre midazolam (substrát CYP3A4) keď sa podával s osilodrostatom v porovnaní so samostatným podaním
- CYP2C19 – pomery geometrických priemerov AUC boli 1,9 pre omeprazol (substrát CYP2C19) keď sa podával s osilodrostatom v porovnaní so samostatným podaním. *In vitro* bol však pozorovaný signál časovo závislej inhibície, dôsledok po opakovanom podaní nie je jasný. Osilodrostat sa má používať s opatnosťou, keď sa podáva súbežne s citlivými substrátmi CYP2C19 s úzkym terapeutickým indexom
- CYP1A2 – pomery geometrických priemerov AUC boli 2,5 pre kofeín (substrát CYP1A2) keď sa podával s osilodrostatom alebo samostatne. *In vitro* bol však pozorovaný signál CYP1A2 indukcie, dôsledok po opakovanom podaní nie je jasný. Osilodrostat sa má používať s opatnosťou, keď sa podáva súbežne s citlivými substrátmi CYP1A2 s úzkym terapeutickým indexom, napr. teofylínom a tizanidínom.

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi (n=24) nemal osilodrostat (30 mg dvakrát denne počas 7 dní pred súbežným podávaním kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu a potom ďalších 5 dní) klinicky významný účinok na AUC a C_{max} etinylestradiolu (pomer geometrických priemerov: 1,03 a 0,88 v uvedenom poradí) a AUC levonorgestrelu (pomer geometrického priemeru: 1,02). C_{max} levonorgestrelu mierne klesla mimo prijateľného rozsahu bioekvivalencie (pomer geometrických priemerov: 0,86; 90% interval spoľahlivosti: 0,737-1,00). Účinky dlhšieho obdobia indukcie a interakcia s inými hormonálnymi kontraceptívami sa neskúmali (pozri tiež časti 4.4 a 4.6).

Údaje in vitro

Údaje *in vitro* pre osilodrostat a jeho hlavný metabolit M34.5 naznačujú inhibičný aj indukčný potenciál pre CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5, potenciál pre časovo závislú inhibíciu CYP2C19 a inhibičný potenciál pre CYP2E1 a UGT1A1. Nedá sa vylúčiť, že osilodrostat môže ovplyvniť expozíciu citlivých substrátov pre tieto enzýmy.

Údaje *in vitro* pre osilodrostat a jeho hlavný metabolit M34.5 naznačujú inhibičný potenciál pre OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 a MATE1. Nedá sa vylúčiť, že osilodrostat môže ovplyvniť expozíciu citlivých substrátov pre tieto transportéry.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Podľa predklinických údajov osilodrostat môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby odporúča vykonať test na graviditu. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej jeden týždeň po liečbe. Ak sa používajú iné hormonálne kontraceptíva ako perorálna kombinácia etinylestradiolu a levonorgestrelu, odporúča sa použiť ďalšiu bariérovú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití osilodrostatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Isturisa sa nemá užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa osilodrostat alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko

u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby Isturisou a najmenej jeden týždeň po liečbe ukončené.

Fertilita

Nie sú informácie o účinku osilodrostatu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách ukázali účinky na menštruačný cyklus a zníženie fertility u samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Isturisa môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť na možné závraty a únavu (pozri časť 4.8) a odporučiť im, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa tieto symptómy vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v pivothnej štúdií fázy III s osilodrostatom boli insuficiencia nadobličiek (51 %), únava (44 %), edém (21 %), vracanie (22 %), nauzea (42 %) a bolesť hlavy (34 %).

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou spojenou s použitím osilodrostatu je insuficiencia nadobličiek (pozri aj časti 4.2 a 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek (tabuľka 1) sú usporiadané podľa tried orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Okrem toho sa zodpovedajúca kategória frekvencií každej nežiaducej reakcie na liek zakladá na nasledujúcej konvencii (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Preferovaný názov*
Poruchy endokrinného systému	Veľmi časté	Insuficiencia nadobličiek
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hypokaliémia, znížená chuť do jedenia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závraty, bolesť hlavy
	Časté	Synkopa
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Tachykardia
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Vracanie, nauzea, hnačka, bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém
	Časté	Hirsutizmus**, akné**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Myalgia Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, edém
	Časté	Celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšenie testosterónu v krvi**, zvýšenie kortikotropínu v krvi
	Časté	Predĺženie QT na elektrokardiograme, zvýšenie aminotransferáz
* Niektoré názvy označujú skupinový názov dvoch alebo viacerých názvov preferovaných MedDRA, ktoré sa považovali za klinicky podobné. Označenie „insuficiencia nadobličiek“ zahŕňa deficit glukokortikoidov, akútnu insuficienciu kôry nadobličiek, syndróm z vysadenia steroidov, zníženie voľného kortizolu v moči, zníženie kortizolu.		
** Frekvencia „veľmi časté“ u pacientov ženského pohlavia.		

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Inhibícia CYP11B1 osilodrostatom sa spája s akumuláciou prekurzorov steroidov nadobličiek a zvýšením testosterónu. V klinickej štúdií s osilodrostatom sa priemerné koncentrácie testosterónu u pacientok zvýšili z východiskových vysokých normálnych hodnôt na hodnoty nad hornou hranicou normálneho rozmedzia. Zvýšenie sa zvrátilo, keď sa liečba prerušila. Zvýšenie testosterónu sa v podskupine pacientov spájalo s ľahkými až stredne závažnými prípadmi hirsutizmu alebo akné.

Hodnoty ACTH nad 10-násobkom hornej hranice normálu boli pozorované u niektorých pacientov s Cushingovou chorobou liečených osilodrostatom v klinických štúdiách (pozri časť 5.1) a môžu byť spojené s hodnotami kortizolu pod dolnou hranicou normálu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže spôsobiť závažný hypokortizolizmus. Prejavy a príznaky naznačujúce hypokortizolizmus môžu zahŕňať nauzeu, vracanie, únavu, nízky tlak krvi, bolesť brucha, stratu chuti do jedenia, závraty a synkopu.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má Isturisa vysadiť, majú sa skontrolovať koncentrácie kortizolu a ak je to potrebné, má sa začať suplementácia kortikosteroidov. Môže byť potrebné dôsledné sledovanie vrátane monitorovania intervalu QT, krvného tlaku, glukózy, rovnováhy tekutín a elektrolytov, až kým sa stav pacienta stabilizuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikortikosteroidy, ATC kód: H02CA02

Mechanizmus účinku

Osilodrostát je inhibítor syntézy kortizolu. Účinne inhibuje 11 β -hydroxylázu (CYP11B1), enzým zodpovedný za posledný krok biosyntézy kortizolu v nadobličkovej žľaze.

Inhibícia CYP11B1 sa spája s akumuláciou prekursorov, napr. 11-deoxykortizolu, a zrýchlením biosyntézy v nadobličkách, vrátane androgénov. Pri Cushingovej chorobe pokles koncentrácie kortizolu v plazme stimuluje aj sekréciu ACTH mechanizmom spätnej väzby, čo zrýchľuje biosyntézu steroidov (pozri časť 4.8).

Farmakodynamické účinky

V podrobnej štúdií QT (n=86 zdravých dobrovoľníkov a dobrovoľníčok) s osilodrostátom boli maximálne rozdiely trvania intervalu QTcF oproti placebo 1,73 ms (90 % IS: 0,15; 3,31) pri dávke 10 mg a 25,38 ms (90 % IS: 23,53; 27,22) pri supratherapeutickej dávke 150 mg. Na základe interpolácie týchto výsledkov sa odhaduje, že priemerné maximálne predĺženie pri najvyššej odporúčanej dávke 30 mg je +5,3 ms.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť osilodrostátu u pacientov s Cushingovou chorobou sa vyhodnotili v prospektívnej štúdií fázy III (štúdiá C2301), v ktorej sa použilo usporiadanie randomizovaného vysadenia liečby. Štúdiá pozostávala z 26-týždňového obdobia otvorenej liečby osilodrostátom v jednej skupine, po ktorom nasledovalo 8-týždňové obdobie randomizovaného vysadenia liečby, keď boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 buď na podávanie osilodrostátu, alebo placebo, a následného obdobia otvorenej liečby osilodrostátom.

Kritériá pre zaradenie do štúdie zahŕňali Cushingovu chorobu (s potvrdením hypofýzy ako zdroja nadbytku adrenokortikotropného hormónu) a priemernú hodnotu voľného kortizolu v moči (*mean urinary free cortisol*, mUFC, odvodenú z troch hodnôt v moči zozbieranom za 24 hodín) väčšiu ako 1,5-násobok hornej hranice normálu (*upper limit of normal*, ULN) pri skríningu.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 137 dospelých pacientov. Priemerný vek bol 41,2 rokov a väčšinu tvorili pacientky (77 %). Sedem pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Predchádzajúca liečba zahŕňala operáciu hypofýzy u 88 % pacientov a predchádzajúcu medikamentóznou liečbu u 75 % pacientov. Priemer a medián východiskových koncentrácií mUFC boli 1006,0 nmol/24 h a 476,4 nmol/24 h, v uvedenom poradí (ULN: 138 nmol/24 h). K sprievodným ochoreniam pri zaradení do štúdie patrili hypertenzia (67,9 % pacientov), obezita (29,9 %), diabetes mellitus (21,9 %) a osteoporóza (27,7 %).

Pacienti dostali začiatočnú dávku 2 mg osilodrostátu dvakrát denne a dávka sa mohla titrovať nahor na základe individuálnej odpovede a znášateľnosti počas začiatočného 12-týždňového obdobia. Pacienti bez ďalšieho zvyšovania dávky počas nasledujúcich 12 týždňov a s mUFC \leq ULN v 24. týždni boli randomizovaní v 26. týždni v pomere 1:1 na podávanie buď osilodrostátu, alebo zodpovedajúceho placebo počas 8 týždňov (obdobie dvojito zaslepeného randomizovaného vysadenia liečby), po ktorých nasledovalo otvorené podávanie osilodrostátu počas zvyšku štúdie. V 26. týždni bolo 71 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na ďalšie podávanie osilodrostátu (n=36), alebo prechod na placebo (n=35). Pacienti, ktorí v 24. týždni nespĺňali kritériá pre randomizáciu (n=47), pokračovali v otvorenej liečbe osilodrostátom.

Primárnym cieľom bolo porovnať podiel pacientov s kompletnou odpoveďou na liečbu v 34. týždni (koniec 8-týždňového obdobia randomizovaného vysadenia liečby) medzi pacientmi randomizovanými na pokračujúcu aktívnu liečbu a na placebo. Pre primárny cieľový ukazovateľ bola kompletná odpoveď definovaná ako hodnota mUFC \leq ULN v 34. týždni. Pacienti, ktorých dávka sa zvyšovala počas obdobia randomizovaného vysadenia liečby alebo ktorí prerušili randomizovanú liečbu, sa považovali za pacientov bez odpovede. Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel kompletných odpovedí v 24. týždni. Pacienti, ktorých dávka sa zvyšovala medzi 12. a 24. týždňom a pacienti bez platného stanovenia mUFC v 24. týždni sa pre kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ rátali ako pacienti bez odpovede.

Štúdia splnila svoj primárny a kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ (tabuľka 2).

Medián koncentrácií mUFC sa znížil na 62,5 nmol/24 h (zmena oproti východiskovej hodnote -84,1 %, n=125) v 12. týždni, na 75,5 nmol/24 h (-82,3 %, n=125) v 24. týždni a na 63,3 nmol/24 h (-87,9 %, n=108) v 48. týždni.

Tabuľka 2 Kľúčové výsledky: štúdia fázy III s pacientmi s Cushingovou chorobou (štúdia C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Primárny cieľový ukazovateľ: Podiel pacientov s odpoveďou na liečbu na konci obdobia randomizovaného vysadenia liečby (34. týždeň) n (%) (95 % IS)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Rozdiel podielov s odpoveďou na liečbu (pomer pravdepodobnosti): osilodrostat oproti placebo	13,7 (3,7; 53,4) 2-stranná hodnota p <0,001		
Sekundárne cieľové ukazovatele			Všetci pacienti N=137
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ: Podiel pacientov s mUFC \leq ULN po 24. týždni a bez zvýšenia dávky po 12. týždni (95 % IS)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Podiel kompletných odpovedí mUFC (mUFC \leq ULN) v 48. týždni			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Medián hodnoty mUFC a percentuálna zmena v 48. týždni			63,3 nmol/24 h (-87,9 %)
mUFC: priemerná hodnota voľného kortizolu v moči; ULN: horná hranica normálu; IS: interval spoľahlivosti; odpoveď: mUFC \leq ULN.			

Zlepšenie sa pozorovalo pri kardiovaskulárnych a metabolických parametroch (tabuľka 3) a 85,6 % pacientov, ktorých hodnotenie je k dispozícii, vykazovalo zlepšenie aspoň jedného fyzického znaku Cushingovej choroby v 48. týždni.

Tabuľka 3 Kardiovaskulárne a metabolické parametre

	Východisková hodnota	24. týždeň	48. týždeň
Systolický tlak krvi (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Diastolický tlak krvi (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Telesná hmotnosť (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Obvod pásu (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Liečba osilodrostatom mala za následok aj zlepšenie hodnotení hlásených pacientmi. Zlepšenia oproti

východiskovým hodnotám nad stanoveným minimálnym významným rozdielom (*minimal important difference*, MID) sa pozorovali pri kvalite života pri Cushingovej chorobe (celkové skóre, podstupnica Physical Problems a podstupnica Psychosocial Issues), skóre EQ-5D Utility index a BDI-II (depresia). Priemerné celkové skóre kvality života pri Cushingovej chorobe sa zlepšilo z východiskovej hodnoty 42,2 na 58,3 (+14,1; zmena oproti východiskovej hodnote +52,4 %) v 48. týždni.

Účinnosť osilodrostatu sa hodnotila aj v štúdiu C1201 u deviatich dospelých japonských pacientov s Cushingovým syndrómom, ktorého príčiny nesúviseli s hypofýzou. Štúdia, do ktorej boli zaradení pacienti s adenómom nadobličiek (n=5), syndrómom ektopeického kortikotropného hormónu (n=3) a makronodulárnou hyperpláziou nadobličiek nezávislou od ACTH (n=1), pozostávala z 12-týždňového obdobia titrácie dávky (začiatková dávka 2 mg dvakrát denne), 36-týždňového obdobia udržiavacej liečby a z voliteľnej dlhodobej extenzie. V 12. týždni (primárny cieľový ukazovateľ) sa kompletná odpoveď (mUFC \leq ULN) pozorovala u 6 pacientov (66,7 %) a čiastočná odpoveď (pokles mUFC o najmenej 50 %) u jedného ďalšieho pacienta (11,1 %). Medián priemernej dávky použitej v štúdiu bol 2,6 mg/deň (rozmedzie 1,3-7,5 mg/deň). Priemerné trvanie liečby v tejto štúdiu bolo 24 týždňov a dlhodobá expozícia bola obmedzená.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Isturisou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s hyperfunkciou kôry nadobličiek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Osilodrostat je látka s vysokou rozpustnosťou a vysokou permeabilitou (BCS trieda 1). Rýchlo sa absorbuje ($t_{max} \sim 1$ h) a predpokladá sa, že absorpcia po perorálnom podaní je u ľudí takmer úplná. Rovnovážny stav sa dosiahne do 2. dňa.

Súčasné podanie s jedlom neovplyvnilo absorpciu v klinicky významnej miere. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi (n=20) malo podanie jednorazovej dávky 30 mg osilodrostatu s jedlom s vysokým obsahom tuku za následok mierny pokles AUC o 11 % a C_{max} o 21 % a predĺženie mediánu t_{max} z 1 hodiny na 2,5 hodiny.

V klinických štúdiách sa nepozorovala klinicky významná akumulácia. Pomer akumulácie 1,3 bol stanovený pre rozmedzie dávok 2 až 30 mg.

Distribúcia

Medián zdanlivého distribučného objemu (V_z/F) osilodrostatu je približne 100 litrov. Väzba osilodrostatu a jeho hlavného metabolitu M34.5 na bielkoviny je nízka (menej ako 40 %) a nezávisí od koncentrácie. Pomer koncentrácií osilodrostatu v krvi a plazme je 0,85.

Osilodrostat nie je substrátom pre transportéry OATP1B1 alebo OATP1B3.

Biotransformácia

V štúdiu ADME u ľudí sa po podaní jednorazovej dávky 50 mg [^{14}C]-osilodrostatu zdravým osobám považoval metabolizmus za najdôležitejšiu dráhu klirensu osilodrostatu, keďže ~ 80 % dávky sa vylúčilo ako metabolity. Tri hlavné metabolity v plazme (M34.5, M16.5 a M24.9) predstavovali 51 %, 9 % a 7 % dávky, v uvedenom poradí. Oba metabolity M34.5 a M24.9 majú dlhšie polčasy ako osilodrostat a pri dávkovaní dvakrát denne sa očakáva určitá akumulácia. Zistilo sa, že zníženie príspevku osilodrostatu k AUC rádioaktivity s časom po podaní dávky sa úzko zhoduje so zodpovedajúcim zvýšením príspevku M34.5.

V moči bolo charakterizovaných trinásť metabolitov, pričom tri hlavné metabolity boli M16.5, M22 (glukuronid M34.5) a M24.9 pri 17, 13 a 11 % dávky, v uvedenom poradí. Tvorba hlavného metabolitu M16.5 v moči (priamy N-glukuronid) bola katalyzovaná UGT1A4, 2B7 a 2B10. Menej ako 1 % dávky sa vylúčilo močom ako M34.5 (dioxygenovaný osilodrostat), ale 13 % dávky sa identifikovalo ako M22 (glukuronid M34.5). Tvorba M34.5 nebola sprostredkovaná CYP.

Na metabolizme osilodrostatu sa podieľajú viaceré enzýmy CYP a UDP-glukuronozyltransferázy a podiel ani jedného enzýmu na celkovom klírense nepredstavuje viac ako 25 %. Hlavné enzýmy CYP, ktoré sa podieľajú na metabolizme osilodrostatu, sú CYP3A4, 2B6 a 2D6. Celkový podiel CYP je 26 %, celkový podiel UGT je 19 % a metabolizmus nesprostredkovaný CYP a UGT prispel k celkovému klírensu ~50 %. Okrem toho osilodrostat vykazoval vysokú vnútornú permeabilitu, nízky výtokový pomer a mierny vplyv inhibítorov na výtokový pomer *in vitro*. To naznačuje, že potenciál pre klinické liekové interakcie pri súbežne podávaných liekoch, ktoré inhibujú transportéry alebo len jeden enzým CYP alebo UGT, je nízky.

Údaje *in vitro* naznačujú, že metabolity neprispievajú k farmakologickému účinku osilodrostatu.

Eliminácia

Polčas eliminácie osilodrostatu je približne 4 hodiny.

V štúdií ADME sa väčšina (91 %) rádioaktívnej dávky osilodrostatu vylúčila močom a len malé množstvo (1,6 % dávky) sa vylúčilo stolicou. Nízky percentuálny podiel dávky vylúčený močom ako nezmenený osilodrostat (5,2 %) naznačuje, že metabolizmus je hlavnou dráhou klírensu u ľudí.

Linearita/nelinearita

Expozícia (AUC_{inf} a C_{max}) sa pri dávkach nad terapeutickým rozmedzím zvyšovala viac, ako bolo úmerné dávke.

Liekové interakcie (pozri tiež časť 4.5)

Údaje *in vitro* naznačujú, že osilodrostat ani jeho hlavný metabolit M34.5 v klinicky relevantných koncentráciách neinhibujú nasledujúce enzýmy a transportéry: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 a MATE2-K. Keďže expozícia M34.5 po opakovanom dávkovaní ešte nebola stanovená, klinický význam výsledkov *in vitro* liekových interakcií pre M34.5 nie je známy.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

V štúdií fázy I s 33 osobami s rôznym stupňom funkcie pečene, ktoré užili jednorazovú dávku 30 mg osilodrostatu, AUC_{inf} bola 1,4-násobne väčšia v skupine stredne ťažkej poruchy funkcie pečene (B podľa Childa-Pugha) a 2,7-násobne väčšia v skupine ťažkej poruchy funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha). C_{max} bola o 15 % nižšia v skupine stredne ťažkej poruchy a o 20 % nižšia v skupine ťažkej poruchy. Konečný polčas sa predĺžil na 9,3 hodiny v skupine stredne ťažkej poruchy a na 19,5 hodiny v skupine ťažkej poruchy. Lhká porucha funkcie pečene (A podľa Childa-Pugha) neovplyvnila expozíciu vo významnej miere. Rýchlosť absorpcie nebola ovplyvnená stupňom poruchy funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií fázy I s 15 osobami s rôznym stupňom funkcie obličiek, ktoré užili jednorazovú dávku 30 mg osilodrostatu, bola pozorovaná porovnateľná systémová expozícia u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek, s konečným štádiom ochorenia obličiek a normálnou funkciou obličiek.

Rasa/etnická príslušnosť a telesná hmotnosť

Relatívna biologická dostupnosť bola vyššia o približne 20 % u ázijských pacientov v porovnaní

s inými etnikami. Telesná hmotnosť sa pri tomto rozdiel nepreukázala ako významný faktor.

Vek a pohlavie

Vek a pohlavie nemali významný vplyv na expozíciu osilodrostatu u dospelých. Počet starších pacientov v klinických štúdiách bol obmedzený (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita pri opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní vykonaných na myšiach, potkanoch a psoch boli primárnymi cieľovými orgánmi centrálny nervový systém, pečeň, samičie reprodukčné orgány a nadobličková žľaza. NOAEL pre účinky na pečeň, reprodukčné orgány a nadobličky v dlhodobých (26- a 39-týždňových) štúdiách bola najmenej štvornásobkom klinickej expozície u ľudí založenej na AUC. Zaznamenali sa nálezy na CNS (agresia, precitlivosť na dotyk a zvýšená alebo znížená aktivita) u potkanov, myši a psov. NOAEL pre účinky na CNS na základe najcitlivejších druhov bola približne 2-násobkom voľnej C_{max} u ľudí.

Karcinogenita a mutagenita

Stanovenia genotoxicity vykonané *in vitro* na bakteriálnych systémoch a *in vitro* a *in vivo* na cicavčích systémoch s metabolickou aktiváciou alebo bez nej nenaznačujú závažné riziko pre ľudí. V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach sa pozorovala zvýšená incidencia hepatocelulárneho adenómu/karcinómu (pri nižších dávkach u samcov ako u samíc) a neoplastické zmeny folikulárneho adenómu/karcinómu štítnej žľazy (len u samcov potkana). Nálezy sú pravdepodobne špecifické pre hlodavce a nepovažujú sa za významné pre ľudí.

Fertilita a reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity na králikoch a potkanoch preukázali embryotoxicitu, fetotoxicitu (zvýšenú resorpciu a zníženú životaschopnosť plodov, nižšiu hmotnosť plodov, vonkajšie malformácie a odchýlky vnútorných orgánov a kostry) a teratogenitu pri dávkach toxických pre matky. NOAEL bola 10-násobkom expozície u ľudí (AUC) v štúdiu pre- a postnatálneho vývinu a 8- až 73-násobkom expozície u ľudí (AUC) v štúdiu fertility a počiatočného embryonálneho vývinu u potkanov. Materská a fetálna NOAEL bola v štúdiu embryofetálneho vývoja na králikoch 0,6-násobkom expozície u ľudí (AUC).

Toxicita u mláďat

Nálezy v štúdiách toxicity na mláďatách potkana sa vo veľkej miere zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali v štúdiách na dospelých potkanoch. Spomalené pohlavné dozrievanie sa zaznamenalo pri vysokých dávkach, bez účinkov na celkovú schopnosť alebo parametre reprodukcie po 6-týždňovom období zotavenia. Nevyskytli sa účinky na rast dlhých kostí alebo na charakteristiky správania.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Manitol
Sodná soľ kroskarmelózy
Stearan horečnatý
Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmový obal tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec

1 mg tableta

Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

5 mg tableta

Žltý oxid železitý (E172)

10 mg tableta

Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister s 10 tabletami.
Balenie obsahujúce 60 tabliet (6 blistrov po 10 tabliet).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1407/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

09. január 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety
osilodrostat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg osilodrostatu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1407/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Isturisa 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 1 mg tablety
osilodrostat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 5 mg filmom obalené tablety
osilodrostat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg osilodrostatu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1407/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Isturisa 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 5 mg tablety
osilodrostat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 10 mg filmom obalené tablety
osilodrostat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg osilodrostatu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1407/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Isturisa 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 10 mg tablety
osilodrostat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety
Isturisa 5 mg filmom obalené tablety
Isturisa 10 mg filmom obalené tablety
osilodrostat

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Isturisa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isturisu
3. Ako užívať Isturisu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Isturisu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Isturisa a na čo sa používa

Čo je Isturisa

Isturisa je liek, ktorý obsahuje liečivo osilodrostat.

Na čo sa používa Isturisa

Isturisa sa používa u dospelých na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu, čo je choroba, pri ktorej telo tvorí príliš veľa hormónu nazvaného kortizol. Príliš veľa kortizolu môže vyvolať rôzne príznaky, napríklad zvýšenie telesnej hmotnosti (najmä v oblasti pásu), mesačikovitú tvár, ľahký vznik podliatin, nepravidelnú menštruáciu, nadmerné ochlpenie tela a tváre, ako aj celkový pocit slabosti, únavy alebo nevoľnosti.

Ako účinkuje Isturisa

Isturisa blokuje hlavný enzým, ktorým sa tvorí kortizol v žľazách nadobličiek. Týmto účinkom sa znižuje nadmerná tvorba kortizolu a zmiernujú sa príznaky endogénneho Cushingovho syndrómu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isturisu

Neužívajte Isturisu:

- ak ste alergický na osilodrostat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Isturisu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného nižšie, povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užijete

Isturisu:

- ak máte chorobu srdca alebo poruchu srdcového rytmu, napríklad nepravidelný tep srdca, vrátane poruchy označovanej ako syndróm predĺženého QT (predĺženie intervalu QT).
- ak máte chorobu pečene; lekár možno bude musieť zmeniť vašu dávku Isturisy.

Ihneď sa spojte so svojím lekárom, ak sa u vás počas liečby Isturisou vyskytnú dva alebo viaceré z uvedených príznakov. Môže to znamenať, že máte nedostatočnosť nadobličiek (nízku hladinu kortizolu):

- slabosť
- závraty
- únava
- strata chuti do jedenia
- nevoľnosť
- vracanie

Vyšetrenia pred liečbou a počas liečby

Váš lekár vám vyšetří krv a/alebo moč pred začatím liečby a pravidelne počas liečby. Zistia sa tým možné odchýlky hladín horčíka, vápnika a draslíka a tiež sa pri tom stanovujú vaše hladiny kortizolu. Lekár môže v závislosti od výsledkov zmeniť vašu dávku.

Tento liek môže mať nechcený účinok (označovaný ako predĺženie QT) na funkciu srdca. Lekár preto skontroluje aj tento účinok prostredníctvom elektrokardiogramu (EKG) pred začatím liečby a počas liečby.

Ak je váš Cushingov syndróm spôsobený benígnym nádorom (nazývaným adenóm) v hypofýze, lekár môže zväziť zastavenie liečby, ak vyšetrenie hypofýzy preukáže, že sa adenóm rozšíril do susedných oblastí.

Deti a dospelí

Tento liek sa neodporúča pre pacientov mladších ako 18 rokov. Dôvodom je nedostatok údajov u týchto pacientov.

Iné lieky a Isturisa

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je zvlášť dôležité, aby ste spomenuli ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky, ktoré môžu mať nechcený účinok (označovaný ako predĺženie QT) na funkciu srdca. Patria sem lieky používané na nepravidelný srdcový rytmus, ako je chinidín, sotalol a amiodarón; lieky používané na alergie (antihistaminiká); antidepresíva, ako je amitriptylín a lieky na liečbu duševných porúch (antipsychotiká); antibiotiká, vrátane nasledujúcich typov: makrolidy, fluórchinolóny alebo imidazol; a iné lieky na liečbu Cushingovej choroby (pasireotid, ketokonazol)
- teofylín (používa sa na liečbu dýchacích ťažkostí) alebo tizanidín (používa sa na liečbu bolesti svalov a svalových kŕčov)

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek sa nemá používať počas tehotenstva alebo v období dojčenia, pokiaľ vám to neodporučil lekár. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke. Opýtajte sa svojho lekára na potrebu antikoncepcie predtým, ako začnete užívať Isturisu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby Isturisou sa môžu vyskytnúť závraty a únava. Nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, ak sa u vás objavia tieto príznaky.

3. Ako užívať Isturisu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná začiatková dávka je dve 1 mg tablety dvakrát denne (približne každých 12 hodín). Pacienti ázijského pôvodu a pacienti s ochorením pečene môžu potrebovať nižšiu začiatkovú dávku (jedna 1 mg tableta dvakrát denne).

Po začatí liečby môže lekár zmeniť vašu dávku. Bude to závisieť od vašej odpovede na liečbu. Najvyššia odporúčaná dávka je 30 mg dvakrát denne.

Tablety Isturisy sa užívajú ústami a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Isturisy, ako máte

Ak ste užili viac Isturisy, ako ste mali a cítite sa zle (napríklad ak sa cítite slabý, cítite závraty, cítite sa unavený alebo cítite nevoľnosť, alebo ak musíte vracať), alebo ak niekto iný omylom užije váš liek, ihneď sa spojte s lekárom alebo nemocnicou a požiadajte ich o radu. Môže byť potrebné lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Isturisu

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Namiesto toho počkajte, kým bude čas na vašu najbližšiu dávku, a tú užite v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať Isturisu

Nepreerušajte užívanie Isturisy, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak ukončíte liečbu Isturisu, vaše príznaky sa môžu vrátiť.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Zvlášť pamätajte na nasledujúce:

- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne choroba srdca alebo porucha srdcového rytmu, napríklad rýchly a nepravidelný tep srdca, aj keď ste v pokoji, búšenie srdca, strata vedomia alebo mdloby (môže to byť prejav ochorenia nazvaného predĺženie QT; vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb).
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte dva alebo viaceré z týchto príznakov: slabosť, závraty, únava, strata chuti do jedenia, nevoľnosť, vracanie. Môže to naznačovať nedostatočnosť nadobličiek (nízke hladiny kortizolu); vedľajší účinok, ktorý môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb. K nedostatočnosti nadobličiek dochádza, keď Isturisa príliš zníži množstvo kortizolu. Je pravdepodobnejšie, že sa to vyskytne počas obdobia zvýšeného stresu. Lekár to vyrieši podaním lieku obsahujúceho hormóny alebo úpravou dávky Isturisy.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- vracanie
- nevoľnosť
- hnačka
- bolesť brucha
- únava
- hromadenie tekutiny spôsobujúce opuch (edém), najmä okolo členkov
- abnormálne výsledky krvných testov (zvýšené hladiny testosterónu, zvýšené hladiny adrenokortikotropného hormónu, známeho tiež ako ACTH, nízke hladiny draslíka)
- znížená chuť do jedenia

- závraty
- myalgia (bolesť svalov)
- artralgia (bolesť kĺbov)
- bolesť hlavy
- vyrážky
- nízky tlak krvi (hypotenzia)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

- rýchly tep srdca (tachykardia)
- celkový pocit nevoľnosti
- abnormálne výsledky testov funkcie pečene
- mdloby (synkopa)
- nadmerné ochlpenie tváre alebo tela (hirsutizmus)
- akné

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Isturisu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Isturisa obsahuje

- Liečivo je osilodrostat. Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg osilodrostatu, 5 mg osilodrostatu alebo 10 mg osilodrostatu.
- Ďalšie zložky sú:
 - V jadre tablety: mikrokryštalická celulóza, manitol, sodná soľ kroskarmelózy, stearan horečnatý, koloidný oxid kremičitý bezvodý.
 - Vo filmovom obale: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), oxidy železa (E172, pozri nižšie), makrogol a mastenec.
 - Isturisa 1 mg filmom obalené tablety obsahujú žltý oxid železitý a červený oxid železitý.
 - Isturisa 5 mg filmom obalené tablety obsahujú žltý oxid železitý.
 - Isturisa 10 mg filmom obalené tablety obsahujú žltý oxid železitý, červený oxid železitý a čierny oxid železitý.

Ako vyzerá Isturisa a obsah balenia

Isturisa je dostupná v baleniach obsahujúcich 60 filmom obalených tabliet.

1 mg tablety sú bledožlté, okrúhle, bez deliacej ryhy a s označením „1“ na jednej strane .Priemer

tablety je približne 6,1 mm.

5 mg tablety sú žlté, okrúhle, bez deliacej ryhy a s označením „5“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 7,1 mm.

10 mg tablety sú bledooranžovohnedé, okrúhle, bez deliacej ryhy a s označením „10“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 9,1 mm.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Výrobca

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

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

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

Ísland

Recordati AB.
Simi: + 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

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre osilodrostat dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o myalgii a artralgií z klinických štúdií a spontánných hlásení, v niektorých prípadoch s úzkou časovou súvislosťou a pozitívnym dechallenge (vymiznutie nežiaducej reakcie po ukončení podávania lieku), a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, výbor PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi osilostatom a myalgiou a artralgiou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich osilodrostat majú byť zodpovedajúcim spôsobom upravené.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre osilodrostat je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) osilodrostat je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).