

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Isturisa 1 mg filmsko obložene tablete
Isturisa 5 mg filmsko obložene tablete
Isturisa 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Isturisa 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje osilodrostatijev fosfat v količini, ki ustreza 1 mg osilodrostata.

Isturisa 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje osilodrostatijev fosfat v količini, ki ustreza 5 mg osilodrostata.

Isturisa 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje osilodrostatijev fosfat v količini, ki ustreza 10 mg osilodrostata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Isturisa 1 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumene okrogle bikonveksne tablete s poševno prirezanimi robovi, brez zareze, z vtisnjeno oznako "1" na eni stani. Premer tablete je približno 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmsko obložene tablete

Rumene okrogle bikonveksne tablete s poševno prirezanimi robovi, brez zareze, z vtisnjeno oznako "5" na eni strani. Premer tablete je približno 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmsko obložene tablete

Bledo oranžnorjave okrogle bikonveksne tablete s poševno prirezanimi robovi, brez zareze, z vtisnjeno oznako "10" na eni strani. Premer tablete je približno 9,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Isturisa je indicirano za zdravljenje endogenega Cushingovega sindroma pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje na področju endokrinologije ali interne medicine in ima dostop do ustrezne opreme za spremljanje biokemičnih odzivov, saj je treba odmere prilagajati bolnikovim terapevtskim potrebam na osnovi normalizacije vrednosti kortizola.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 2 mg osilodrostata dvakrat na dan. Za bolnike azijskega porekla je priporočen manjši začetni odmerek, tj. 1 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Odmerek je treba titrirati postopno (sprva s povečevanjem odmerka v korakih po 1 ali 2 mg) na osnovi posameznikovega odziva in prenašanja zdravila, z namenom doseganja normalne ravni kortizola. Ravni kortizola (na primer raven prostega kortizola v 24-urnem urinu, vrednost kortizola v serumu oziroma plazmi) je priporočeno spremljati enkrat na 1-2 tedna, dokler ni dosežen in ohranjen zadosten klinični odziv. Po tem je mogoče razmisliti o manj pogostem spremljanju v skladu s kliničnimi indikacijami, razen če obstajajo razlogi za dodatno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Povečevanje odmerka ne sme biti pogostejše kot enkrat na 1-2 tedna in mora potekati na osnovi rezultatov preiskav kortizola in kliničnega odziva pri posameznem bolniku.

Odmerek osilodrostata je treba zmanjšati ali zdravljenje začasno prekiniti, če so vrednosti kortizola pod spodnjo mejo normalnih vrednosti ali če se vrednosti kortizola hitro znižajo in so v spodnjem delu razpona normalnih vrednosti ali če ima bolnik znake ali simptome, ki kažejo, da gre morda za hipokortizolizem (glejte poglavje 4.4). Ko simptomi izzvenijo, je mogoče zdravilo Isturisa ponovno uvesti z manjšim odmerkom, pod pogojem, da so ravni kortizola nad spodnjo mejo normalnih vrednosti brez nadomestnega glukokortikoidnega zdravljenja. Začasno zmanjšanje odmerka oziroma začasna prekinitev zdravljenja sta lahko potrebna tudi za obvladovanje drugih domnevnih neželenih učinkov kadarkoli v poteku zdravljenja.

Običajni vzdrževalni odmerek v kliničnih študijah je bil od 2 do 7 mg dvakrat na dan.

Največji priporočeni odmerek zdravila Isturisa je 30 mg dvakrat na dan.

Če bolnik izpusti odmerek, naj naslednji predpisani odmerek vzame po razporedu in naj naslednjič ne vzame dvojnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Na voljo ni nobenih podatkov, ki bi kazali, da je treba pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, prilagajati odmerjanje, vendar je podatkov o uporabi osilodrostata v tej populaciji malo, zato je pri uporabi zdravila Isturisa pri tej starostni skupini potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic je zaradi zmanjšane izločanja prostega kortizola v urinu (UFC, *urinary free cortisol*) potrebna previdnost pri interpretaciji izvidov ravni UFC. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi drugih metod spremljanja ravni kortizola.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) je priporočen začetni odmerek 1 mg dvakrat na dan. Za bolnike s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočen začetni odmerek 1 mg enkrat na dan zvečer, ki se ga nato najprej poveča na 1 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Podatkov o uporabi zdravila pri bolnikih z okvaro jeter je malo. Pri bolnikih z okvaro jeter je lahko v času titriranja odmerka potrebno pogostejše spremljanje adrenalne funkcije.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Isturisa pri bolnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Isturisa je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipokortizolizem

Zaviranje sinteze kortizola z osilodrostatom je povzročilo pojav dogodkov, ki so povezani s hipokortizolizmom, kot sta sindrom odtegnitve kortizola (simptomatsko znižanje ravni kortizola, ki je še vedno nad spodnjo mejo normalnih vrednosti) in adrenalna insuficienca (ravni kortizola pod spodnjo mejo normalnih vrednosti).

Raven kortizola je treba spremljati v rednih intervalih (glejte poglavje 4.2), saj lahko do dogodkov, ki so povezani s hipokortizolizmom, pride kadarkoli med potekom zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja. Dodatno spremljanje je priporočeno zlasti v pogojih povečane potrebe po kortizolu, kot je telesni ali psihični stres, ali pri spremembah odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil, ki lahko vplivajo na izpostavljenost osilodrostatu (glejte poglavje 4.5). Pri tem je priporočena uporaba laboratorijskih metod, pri katerih ne prihaja do pomembne navzkrižne reaktivnosti s predstopnjami kortizola, kot je 11-deoksikortizol, katerega vrednost se lahko zviša v času zdravljenja z osilodrostatom.

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki so povezani s hipokortizolizmom (kot so navzea, bruhanje, utrujenost, bolečine v trebuhu, izguba apetita in omotičnost).

Simptomatske bolnike je treba spremljati glede pojavljanja hipotenzije, hiponatriemije, hiperkaliemije in/ali hipoglikemije. Pri sumu na hipokortizolizem je treba izmeriti raven kortizola in razmisliti o začasnem zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z osilodrostatom. Po prekinitvi zdravljenja z osilodrostatom supresija kortizola lahko traja več mesecev, ne glede na dani odmerek osilodrostata, in lahko zahteva dodatno spremljanje. Če je potrebno, je treba uvesti nadomestno kortikosteroidno zdravljenje. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče zdravilo Isturisa ponovno uvesti z manjšim odmerkom, pod pogojem, da so ravni kortizola nad spodnjo mejo normalnih vrednosti brez nadomestnega glukokortikoidnega zdravljenja.

Podaljšanje intervala QTc

V podrobni študiji intervala QT je osilodrostat povzročal od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT (povprečje največjega ocenjenega podaljšanja intervala QTcF je bilo +5,3 ms pri največjem priporočenem odmerku 30 mg), kar lahko povzroči motnje srčnega ritma (glejte poglavje 5.1). V kliničnih študijah so poročali o neželenih učinkih s podaljšanjem intervala QT in klinično pomembnimi spremembami na EKG.

Bolniku je treba posneti elektrokardiogram (EKG) pred začetkom zdravljenja z zdravilom Isturisa, nato v prvem tednu po začetku zdravljenja, kasneje pa v skladu s kliničnimi indikacijami. Če pred začetkom ali med potekom zdravljenja interval QTc presega 480 ms, se je priporočeno posvetovati s kardiologom. V nekaterih primerih je lahko potrebno začasno zmanjšanje odmerka ali prekinitve odmerjanja.

Kakršno koli hipokaliemijo, hipokalcemijo ali hipomagneziemijo je treba pred dajanjem zdravila Isturisa odpraviti in vrednosti elektrolitov redno spremljati med potekom zdravljenja.

Previdnost pri uporabi zdravila Isturisa in skrbna presoja razmerja med koristmi in tveganji zdravljenja sta potrebni pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so:

- sindrom prirojenega podaljšanja intervala QT,
- pomembna kardiovaskularna bolezen (kar vključuje kongestivno srčno popuščanje, nedavni miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, dolgotrajno ventrikularno tahikardijo, srčni blok napredovale stopnje in klinično pomembne bradiaritmije), in
- sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5).

Pri uporabi zdravila Isturisa pri bolnikih z navedenimi dejavniki tveganja je priporočeno pogostejše spremljanje z EKG.

Rast kortikotropnega tumorja

Pri bolnikih, pri katerih pride do invazivne rasti kortikotropnega tumorja, ki je razvidna na magnetnoresonančnem (MR) posnetku, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z osilodrostatom.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci in induktorji encimov

V času zdravljenja z osilodrostatom sta pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja s sočasno uporabljanimi zdravili, ki so močni zaviralci ali induktorji več encimov, priporočena previdnost in skrbno spremljanje (glejte poglavje 4.5), saj taka zdravila lahko vplivajo na izpostavljenost osilodrostatu in povečajo tveganje za neželene dogodke (zaradi možnega povečanja izpostavljenosti zdravilu) ali za zmanjšano učinkovitost (zaradi možnega zmanjšanja izpostavljenosti zdravilu).

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Isturisa lahko škoduje plodu. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Isturisa je pri ženskah v rodni dobi treba preveriti status nosečnosti ter te bolnice opozoriti na možno tveganje za plod in poudariti, da morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj en teden po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možne farmakodinamične interakcije

Pri bolnikih z ugotovljenimi motnjami srčnega ritma lahko odmerjanje osilodrostata sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da vplivajo na interval QT, povzroči podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Pri prehajanju z uporabe drugih zdravil, za katera je znano, da vplivajo na interval QT, kot sta pasireotid in ketokonazol, je treba upoštevati obdobje izpiranja zdravila.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko osilodrostata

Pri sočasnem odmerjanju zdravil, ki zavirajo prenašalce ali posamezne encime CYP ali UGT, je možnost za klinične interakcije z njimi majhna (glejte poglavje 5.2).

Močni zaviralci encimov

V času zdravljenja z osilodrostatom je potrebna previdnost pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja s sočasno uporabljanimi zdravili, ki so močni zaviralci več encimov (glejte poglavje 4.4).

Močni induktorji encimov

V času zdravljenja z osilodrostatom je potrebna previdnost pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja s sočasno uporabljanimi zdravili, ki so močni induktorji več encimov (glejte poglavje 4.4).

Vpliv osilodrostata na farmakokinetiko drugih zdravil

Osilodrostat in njegov poglavitni presnovek M34.5 lahko zavirata in/ali inducirata več encimov in prenašalcev, zato je načeloma priporočena previdnost pri sočasnem odmerjanju osilodrostata z občutljivimi substrati encimov ali prenašalcev, ki imajo nizek terapevtski indeks. Razpoložljivi podatki o interakcijah so navedeni v spodnjem povzetku (glejte tudi poglavje 5.2).

Klinične študije

V študiji z zdravimi prostovoljci ($n = 20$), pri katerih so uporabili enkratni odmerek 50 mg osilodrostata in testno mešanico zdravil, so ugotovili, da je osilodrostat blag zaviralec CYP2D6 in CYP3A4/5, blag do zmeren zaviralec CYP2C19 in zmeren zaviralec CYP1A2.

- CYP2D6 – razmerje geometričnih povprečij površine pod krivuljo (AUC - *area under the curve*) 1,5 za dekstrometorfan (substrat CYP2D6) pri odmerjanju skupaj z osilodrostatom v primerjavi s samostojnim odmerjanjem.
- CYP3A4 – razmerje geometričnih povprečij AUC 1,5 za midazolam (substrat CYP3A4) pri odmerjanju skupaj z osilodrostatom v primerjavi s samostojnim odmerjanjem.
- CYP2C19 – razmerje geometričnih povprečij AUC 1,9 za omeprazol (substrat CYP2C19) pri odmerjanju skupaj z osilodrostatom v primerjavi s samostojnim odmerjanjem. *In vitro* so opazili znake časovno odvisnega zaviralnega delovanja, tako da posledice večkratnega odmerjanja niso jasne. Pri sočasni uporabi osilodrostata z občutljivimi substrati CYP2C19 z nizkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost.
- CYP1A2 – razmerje geometričnih povprečij AUC 2,5 za kofein (substrat CYP1A2) pri odmerjanju skupaj z osilodrostatom v primerjavi s samostojnim odmerjanjem. *In vitro* so opazili znake induciranja CYP1A2, tako da posledice večkratnega odmerjanja niso jasne. Pri sočasni uporabi osilodrostata z občutljivimi substrati CYP1A2 z nizkim terapevtskim indeksom, kot sta teofilin in tizanidin, je potrebna previdnost.

V študiji z zdravimi prostovoljci ($n = 24$) osilodrostat (30 mg dvakrat na dan najprej 7 dni pred sočasnim odmerjanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva, ki je vseboval 0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela, in nato še 5 dni) ni imel klinično pomembnega vpliva na AUC in največjo serumsko koncentracijo ($C_{\max}$) etinilestradiola (razmerje geometričnih povprečij: 1,03 oziroma 0,88) in na AUC levonorgestrela (razmerje geometričnih povprečij: 1,02). $C_{\max}$ levonorgestrela je bila nekoliko izven okvira sprejemljivih vrednosti za bioekvivalenco (razmerje geometričnih povprečij: 0,86; 90-odstotni interval zaupanja: 0,737-1,00). Učinka daljšega obdobja induciranja in interakcij z drugimi hormonskimi kontraceptivi niso proučevali (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.6).

Podatki raziskav in vitro

In vitro podatki za osilodrostat in njegov poglavitni presnovek M34.5 kažejo, da imata potencial tako za zaviranje kot induciranje CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4/5, potencial za časovno odvisno zaviranje CYP2C19 in potencial za zaviranje CYP2E1 in UGT1A1. Ni mogoče izključiti možnosti, da osilodrostat lahko vpliva na izpostavljenost občutljivim substratom navedenih encimov.

In vitro podatki za osilodrostat in njegov poglavitni presnovek M34.5 kažejo, da imata potencial za zaviranje prenašalcev OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 in MATE1. Ni mogoče izključiti možnosti, da osilodrostat lahko vpliva na izpostavljenost občutljivim substratom navedenih prenašalcev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Po predkliničnih podatkih lahko osilodrostat škoduje plodu, če ga ženska prejema v času nosečnosti. Priporočeno je, da ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja opravijo test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj en teden po prenehanju zdravljenja. Če ženska uporablja hormonske kontraceptive, ki niso peroralna kombinacija etinilestradiola in levonorgestrela, je priporočena uporaba dodatne pregradne metode kontracepcije.

(glejte poglavje 4.5). Zdravila Isturisa se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi osilodrostata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Isturisa se ne sme uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se osilodrostat/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Isturisa in še najmanj v prvem tednu po prenehanju zdravljenja je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

O vplivu osilodrostata na plodnost pri človeku ni na voljo nobenih podatkov. Rezultati študij na živalih so pokazali vpliv na menstrualni cikel in zmanjšano plodnost podganjih samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Isturisa ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na možnost, da pride do omotičnosti in utrujenosti (glejte poglavje 4.8) in jim svetovati, naj ne vozijo oziroma upravljajo strojev, če se pojavijo navedeni simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

V ključnih študijah faze III z osilodrostatom je bilo zdravljenih 210 bolnikov s Cushingovo boleznijo.

Najpogostejši (incidenca $\geq 10\%$) neželeni učinki, o katerih so poročali v ključnih študijah faze III (C2301 in C2302) z zdravilom Isturisa, so bili adrenalna insuficienca (glejte poglavje 4.4 Opozorila in previdnostni ukrepi), utrujenost, edemi, bruhanje, navzea, zmanjšan apetit, glavobol, omotica, hipotenzija, artralgiya, mialgiya, tahikardija in zvišana raven testosterona v krvi.

Varnostni profil zdravila Isturisa je bil na splošno skladen pri vseh vrstah Cushingovega sindroma, preučevanih v kliničnih preskušanjih.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki (preglednica 1) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Prednostni izraz*
Bolezni endokrinega sistema	zelo pogosti	adrenalna insuficienca
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hipokaliemija, zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotičnost, glavobol*

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Prednostni izraz*
	pogosti	sinkopa
Srčne bolezni	zelo pogosti	tahikardija
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje, navzea, diareja, bolečine v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj, hirsutizem**, akne**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija, artralgiya
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, edemi
	pogosti	splošno slabo počutje
Preiskave	zelo pogosti	zvišana raven testosterona v krvi**, zvišana raven kortikotropina v krvi
	pogosti	podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu, zvišane vrednosti aminotransferaz
* Pri nekaterih izrazih gre za skupni izraz za dva ali več prednostnih izrazov po klasifikaciji MedDRA, ki so jih upoštevali kot klinično podobne. Izraz "adrenalna insuficienca" vključuje naslednje izraze: "pomanjkanje glukokortikoidov", "akutna adrenokortikalna insuficienca", "sindrom odtegnitve steroidov", "znižana raven prostega kortizola v urinu", "znižana raven kortizola". ** Opaženo pri bolnicah ženskega spola.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaviranje CYP11B1, ki ga povzroča osilodrostat, je povezano s kopičenjem predstopenj steroidnih hormonov nadledvične žleze in z zvišanjem ravni testosterona. V klinični študiji z osilodrostatom se je povprečna raven testosterona pri bolnicah ženskega spola z izhodiščnih vrednosti, ki so bile med višjimi v okviru normalnih vrednosti, zvišala na vrednost nad zgornjo mejo okvira normalnih vrednosti. Po prekinutvi zdravljenja so se prej zvišane ravni spet znižale. Pri podskupini bolnikov je bilo zvišanje ravni testosterona povezano z blago do zmerno izraženimi primeri hirsutizma in aken.

Pri nekaterih bolnikih s Cushingovo boleznijo, ki so jih v kliničnih študijah zdravili z osilodrostatom, so opazili ravni kortikotropina (ACTH - adrenocorticotropic hormone), ki so presegale 10-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (glejte poglavje 5.1) in jih je mogoče povezati z ravnmi kortizola pod spodnjo mejo normalnih vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju lahko pride do hudega hipokortizolizma. Znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hipokortizolizem, lahko vključujejo navzeo, bruhanje, utrujenost, nizek krvni tlak, bolečine v trebuhu, izgubo apetita, omotičnost in sinkopo.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba odmerjanje zdravila Isturisa prekiniti, preveriti ravni kortizola in po potrebi uvesti nadomestno kortikosteroidno zdravljenje. V nekaterih primerih je lahko potrebno skrbno nadzorovanje bolnika, ki vključuje spremljanje intervala QT, krvnega tlaka, vrednosti glukoze ter ravnovesja elektrolitov in telesnih tekočin, dokler se bolnikovo stanje ne stabilizira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antikortikosteroidi, oznaka ATC: H02CA02

Mehanizem delovanja

Osilodrostat je zaviralec sinteze kortizola. Močno zavira 11 β -hidroksilazo (CYP11B1), encim, ki je odgovoren za zaključno stopnjo biosinteze kortizola v nadledvični žlezi.

Zaviranje encima CYP11B1 je povezano s kopičenjem predstopenj, kot je 11-deoksikortizol, in s pospešeno biosintezo v nadledvični žlezi, vključno s sintezo androgenov. Poleg tega pri Cushingovi bolezni znižanje koncentracije kortizola v plazmi zaradi mehanizma povratne zanke stimulira sproščanje kortikotropina (ACTH), kar pospeši biosintezo steroidov (glejte poglavje 4.8).

Farmakodinamični učinki

V podrobni študiji intervala QT (n = 86 zdravih prostovoljcev moškega in ženskega spola) so pri uporabi osilodrostata največje razlike v trajanju intervala QTcF v primerjavi z uporabo placeba znašale 1,73 ms (90-odstotni IZ: 0,15; 3,31) pri uporabi odmerka 10 mg in 25,38 ms (90-odstotni IZ: 23,53; 27,22) pri uporabi supratrapevtskega odmerka 150 mg. Na osnovi interpolacije navedenih rezultatov je ocenjeno povprečje največjega podaljšanja pri najvišjem priporočenem odmerku 30 mg +5,3 ms.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost osilodrostata pri bolnikih z endogenim Cushingovim sindromom pri odraslih so ocenjevali v dveh multicentričnih študijah faze III (študiji C2301 in C2302).

Študija C2301 je imela zasnovano randomizirane odtegnitve, študija C2302 pa je bila dvojno slepa, randomizirana študija osilodrostata v primerjavi s placebom.

Študija C2301

Študija C2301 je obsegala 26-tedensko obdobje odprtega zdravljenja z osilodrostatom in eno samo študijsko skupino, nato 8-tedensko dvojno slepo obdobje randomizirane odtegnitve, v katerem so bolnike v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje bodisi osilodrostata ali placeba, nato pa je sledilo 14-tedensko obdobje odprtega zdravljenja z osilodrostatom.

Bolniki, pri katerih je osilodrostat ohranil klinično korist, so lahko nadaljevali z dolgoročnim podaljšanjem, dokler zadnji bolnik ni dosegel 72. tedna, z namenom zbiranja nadaljnjih podatkov o učinkovitosti in varnosti.

Med kriteriji primernosti za vključitev v študijo sta bila Cushingova bolezen (s potrjenim hipofiznim izvorom prekomerne količine kortikotropina) in povprečna vrednost prostega kortizola v urinu (*mean urinary free cortisol*, mUFC, pridobljenega iz treh vzorcev 24-urnega urina), ki je morala ob presejanju presegati 1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN).

Skupno so vključili 137 odraslih bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila 41,2 leta in večina jih je bila ženskega spola (77 %). Sedem bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Predhodno zdravljenje je vključevalo operacijo hipofize pri 88 % bolnikov in predhodno medikamentno zdravljenje pri 75 % bolnikov. Povprečna oziroma mediana izhodiščna vrednost mUFC sta bili 1006,0 nmol/24 h (7-kratnik ZMN) oziroma 476,4 nmol/24 h (ZMN: 138 nmol/24 h) (3-kratnik ZMN). Med sočasnimi boleznimi in stanji, ki so jih imeli bolniki v času presejanja, so bili hipertenzija (pri 67,9 % bolnikov), debelost (29,9 %), sladkorna bolezen (21,9 %) in osteoporoza (27,7 %).

Bolniki so prejeli začetni odmerek 2 mg osilodrostata dvakrat na dan, v začetnem 12-tedenskem obdobju pa so jim ga lahko zviševali na osnovi posameznikovega odziva in prenašanja zdravila. Bolnike, pri katerih v nadaljnjih 12 tednih ni bilo treba nadalje zviševati odmerka in ki so imeli v 24. tednu vrednost $mUFC \leq ZMN$, so v 26. tednu randomizirali v razmerju 1:1 na prejetje bodisi osilodrostata ali ustreznega placeba za 8 tednov (dvojno slepo obdobje z randomizirano odtegnitvijo), temu pa je sledilo odprto zdravljenje z osilodrostatom v preostalem delu študije. V 26. tednu so 71 bolnikov v razmerju 1:1 randomizirali na nadaljnje prejetje osilodrostata ($n = 36$) oziroma na prehod na placebo ($n = 35$). Bolniki, ki v 24. tednu niso bili primerni za randomizacijo, ($n = 47$) so nadaljevali z odprtim zdravljenjem z osilodrostatom. Devetnajst bolnikov je prekinilo zdravljenje pred 26. tednom. 113 bolnikov je zaključilo 48. teden, 106 bolnikov pa je vstopilo v podaljšano fazo. Dodatnih 8 bolnikov je prekinilo zdravljenje med 48. in 72. tednom.

Primarni cilj študije je bil primerjati delež bolnikov s popolnim odzivom v 34. tednu (ob koncu 8-tedenskega obdobja randomizirane odtegnitve) med bolniki, ki so bili randomizirani na nadaljnje aktivno zdravljenje, in tistimi, ki so prejeli placebo. Za primarni cilj opazovanja je bil popolni odziv opredeljen kot vrednost $mUFC \leq ZMN$ v 34. tednu. Bolniki, pri katerih so v obdobju randomizirane odtegnitve zvišali odmerek ali so prekinili randomizirano zdravljenje, so bili opredeljeni kot neodzivni bolniki. Ključni sekundarni cilj opazovanja je bila ocena stopnje popolnega odziva v 24. tednu. Bolniki, pri katerih so med 12. in 24. tednom zvišali odmerek in bolniki, ki niso imeli veljavne meritve $mUFC$ v 24. tednu, so bili opredeljeni kot neodzivni bolniki za ključni sekundarni cilj opazovanja.

Rezultati

V študiji C2301 so dosegli primarni in ključne sekundarne cilje opazovanja (preglednica 2).

Mediana vrednost $mUFC$ se je do 12. tedna znižala na 62,5 nmol/24 h (sprememba od izhodišča je bila -84,1 %, $n = 125$), do 24. tedna na 75,5 nmol/24 h (-82,3 %, $n = 125$), do 48. tedna na 63,3 nmol/24 h (-87,9 %, $n = 108$) in do 72. tedna na 64 nmol/24 h (-86,6 %, $n = 96$).

Mediana časa do prvega normalnega $mUFC$ s povečanjem odmerka, uporabljenim v študiji, je bila 41 dni.

Preglednica 2 Ključni rezultati: Študija faze III pri bolnikih s Cushingovo boleznijo (študija C2301)

	osilodrostat n = 36	placebo n = 34	
Primarni cilj opazovanja: delež bolnikov z odzivom ob koncu obdobja randomizirane odtegnitve (34. teden) n (%) (95-odstotni IZ)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Razlika v stopnji odziva (razmerje obetov, odds ratio): osilodrostat v primerjavi s placebom	13,7 (3,7; 53,4) vrednost p pri dvostranskem testu <0,001		
Sekundarni cilji opazovanja			vsi bolniki N = 137
Ključni sekundarni cilj opazovanja: delež bolnikov z vrednostjo mUFC ≤ZMN v 24. tednu in brez zviševanja odmerka po 12. tednu (95-odstotni IZ)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Stopnja popolnega odziva glede na vrednost mUFC (mUFC ≤ ZMN) v 48. tednu (95-% IZ)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Stopnja popolnega odziva glede na vrednost mUFC (mUFC ≤ ZMN) v 72. tednu (95-% IZ)			86 (62,8 %) (54,1; 70,9)
mUFC: povprečna vrednost prostega kortizola v urinu (<i>mean urinary free cortisol</i>); ZMN: zgornja meja normalnih vrednosti; IZ: interval zaupanja; odziv: vrednost mUFC ≤ ZMN			

Izboljšanje so opazali pri kardiovaskularnih in metaboličnih parametrih (preglednica 3) in pri 85,6 % bolnikov z razpoložljivimi izvidi meritev je do 48. tedna prišlo do izboljšanja najmanj ene od telesnih

potez, značilnih za Cushingovo bolezen. Z daljšim spremljanjem so se izboljšanja srčno-žilnih in presnovnih parametrov ter telesnih značilnosti Cushingove bolezni ohranila.

Preglednica 3 Kardiovaskularni in metabolični parametri

	izhodišče	24. teden	48. teden
sistolični krvni tlak (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
diastolični krvni tlak (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
telesna masa (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
obseg pasu (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Zdravljenje z osilodrostatom je privedlo tudi do izboljšanja izidov po navedbah bolnikov. Izboljšanje glede na izhodiščno oceno z razliko, ki je večja od uveljavljene minimalne pomembne razlike (*minimal important difference*, MID), so opazili pri izidih vprašalnika o kakovosti življenja pri Cushingovi bolezni (*Cushing's QoL*), in sicer pri skupni oceni, oceni na podlestvici telesnih težav (*Physical Problems subscale*) in na podlestvici psihosocialnih posledic (*Psychosocial Issues subscale*), pri oceni indeksa uporabnosti (*Utility index*) iz vprašalnika EQ-5D in pri Beckovem vprašalniku za oceno razpoloženja BDI-II (za oceno depresivnosti). Povprečna skupna ocena pri vprašalniku Cushing QoL se je do konca 48. tedna izboljšala z 42,2 ob izhodišču na 58,2 (+14,0; +52,3-odstotna sprememba glede na izhodiščno vrednost). Izboljšanja, opažena v osnovni fazi, so se ohranila tudi v podaljšani fazi.

Študija C2302

Študija C2302 je bila zasnovana kot dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri 74 odraslih bolnikih (od tega 73 zdravljenih) s Cushingovo boleznijo. Študija je bila sestavljena iz osnovne faze 12-tedenskega dvojno slepega, s placebom nadzorovanega obdobja, ki mu je sledilo 36-tedensko obdobje odprtega zdravljenja z osilodrostatom. Kriteriji primernosti za vključitev so vključevali povprečno vrednost prostega kortizola v urinu ((mUFC), pridobljeno iz treh 24-urnih odvzemov urina), večjo od 1,3-kratnika zgornje meje normale (ZMN = 138 nmol/24 h) ob presejanju, in potrditev hipofiznega vira presežka ACTH.

Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 41,2 leta, 84 % jih je bilo ženskega spola. Na splošno je bilo 87,7 % bolnikov pred začetkom študije operiranih, 12,3 % bolnikov pa je pred začetkom študije prejelo radioterapijo. V anamnezi vključenih bolnikov so bile navedene naslednje pomembne sočasne bolezni: hipertenzija (61,6 %), debelost (13,7 %), sladkorna bolezen (16,4 %) in osteoporoza (26,0 %). Mediana izhodiščnih vrednosti mUFC je bila 340,3 nmol/24 h (2,5-kratnik ZMN), povprečje izhodiščnih vrednosti pa 431,7 nmol/24 h (3-kratnik ZMN).

Bolniki so bili ob izhodišču v razmerju 2 : 1 naključno razporejeni na prejemanje osilodrostata v odmerku 2 mg dvakrat na dan ali ustreznega placeba; odmerek so lahko postopoma povečevali v 3-tedenskih presledkih do 20 mg dvakrat na dan. Ob koncu 12-tedenskega dvojno slepega randomiziranega obdobja so vsi bolniki prejeli odprti odmerek osilodrostata. Začetni odmerek je bil 2 mg dvakrat na dan. Bolniki, ki so med 12-tedensko dvojno slepo randomizirano, s placebom nadzorovano fazo prejeli dnevni odmerek < 2 mg dvakrat na dan, so ne glede na zdravljenje nadaljevali z zadnjim odmerkom iz obdobja 1.

Primarni cilj študije je bil primerjati delež bolnikov s popolnim odzivom ($mUFC \leq ZMN$) ob koncu 12-tedenskega s placebom nadzorovanega obdobja med bolniki, ki so bili randomizirani na osilodrostato, in tistimi, ki so bili randomizirani na placebo. Bolniki, ki so prekinili randomizirano zdravljenje ali prekinili študijo v obdobju, nadzorovanem s placebom, so bili obravnavani kot neodzivni. Ključni sekundarni cilj je bil oceniti delež bolnikov s popolnim odzivom v obeh skupinah skupaj v 36. tednu ($mUFC \leq ZMN$) pri bolnikih, ki so prejeli osilodrostato. Zmanjšanje odmerka in začasna prekinitev odmerjanja zaradi varnostnih razlogov ne izključujeta možnosti, da bolniki pri ključnem sekundarnem cilju veljajo za bolnike s popolnim odzivom.

Rezultati

V študiji C2302 je bil dosežen primarni cilj opazovanja učinkovitosti (delež bolnikov s popolnim odzivom ob koncu 12-tedenskega s placebom nadzorovanega obdobja).

Preglednica 4 Rezultati primarnega cilja opazovanja – študija faze III (C2302)

	Osilodrostat n = 48	Placebo n = 25	
Primarni cilj opazovanja: Stopnja bolnikov s popolnim odzivom ob koncu 12-tedenskega s placebom nadzorovanega obdobja (95-% IZ*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Razlika v stopnji odziva (razmerje obetov): osilodrostat v primerjavi s placebom	43,4 (7,1; 343,2) 2-stranska vrednost p < 0,0001		
Sekundarni cilji opazovanja			Vsi bolniki N = 73
Ključni sekundarni cilji opazovanja: delež bolnikov s popolnim odzivom po 36-tedenskem zdravljenju z osilodrostatom v obeh skupinah skupaj (95-% IZ)			59/73 (80,8 %) (69,9; 89,1)
mUFC: povprečni prosti kortizol v urinu; ZMN: zgornja meja normale; IZ: interval zaupanja; odziv: mUFC < ZMN.			

Na splošno se je vrednost mUFC med zdravljenjem z osilodrostatom dosledno zmanjševala. Mediana vrednost mUFC se je pri bolnikih, zdravljenih z osilodrostatom, zmanjšala s 342,2 nmol/24 h (2,5-kratnik ZMN) ob izhodišču na 49,2 nmol/24 h (0,4 x ZMN; sprememba glede na izhodišče - 83,6 %) v 12. tednu, medtem ko se je mediana vrednost mUFC pri bolnikih s placebom povečala z 297,6 nmol/24 h (2,2-kratnik ZMN) v izhodišču na 305,5 nmol/24 h (2,2-kratnik ZMN; sprememba glede na izhodišče +4,5 %).

Mediana časa do prve normalne vrednosti mUFC je bila ob povečevanju odmerka, uporabljenega v študiji, pri bolnikih, zdravljenih z osilodrostatom, 35 dni.

Pri zdravljenju z osilodrostatom se je pokazalo izboljšanje kliničnih in presnovnih parametrov, povezanih s srčno-žilnim sistemom (npr. glukoza na tešče, sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak, telesna masa in obseg pasu), povezanih s Cushingovo boleznijo. Izboljšanje teh parametrov je bilo opaženo že ob koncu obdobja, nadzorovanega s placebom (12. teden), in se je ohranilo v obdobju odprtega zdravljenja (od 12. do 48. tedna).

V obdobju, nadzorovanem s placebom, se je v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, izboljšalo telesno stanje Cushingove bolezni pri več bolnikih v skupini z osilodrostatom. Izjeme so bile na področjih obrazne rdečine, strij in atrofije proksimalnih mišic.

Drugi vzroki Cushingovega sindroma

Učinkovitost osilodrostata so ocenili tudi pri 9 odraslih japonskih bolnikih z drugimi vzroki Cushingovega sindroma (adenom nadledvične žleze, sindrom ektopičnega kortikotropina in od ACTH neodvisna makronodularna hiperplazija nadledvične žleze; študija C1201). V 12. tednu (primarni cilj opazovanja) je bil popoln odziv ($mUFC \leq ZMN$) opažen pri 6 bolnikih (66,7 %), delni odziv (zmanjšanje mUFC za vsaj 50 %) pa pri še enem bolniku (11,1 %). Mediana povprečnega odmerka, ki so ga uporabljali v študiji, je bila 2,6 mg/dan (razpon od 1,3 do 7,5 mg/dan). Povprečno trajanje zdravljenja v tej študiji je bilo 24 tednov, dolgotrajna izpostavljenost pa je bila omejena.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z osilodrostatom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z adrenokortikalno hiperfunkcijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Osilodrostat je snov z zelo dobro topnostjo in zelo dobro permeabilnostjo (sodi v razred 1 po Biofarmaceutskem klasifikacijskem sistemu, BCS). Absorbira se hitro ($t_{\max} \sim 1$ h) in predpostavlja se, da je peroralna absorpcija zdravila pri človeku skoraj popolna. Stanje dinamičnega ravnovesja doseže v času do 2. dne.

Odmerjanje zdravila sočasno z uživanjem hrane ni vplivalo na absorpcijo v klinično pomembnem obsegu. V študiji z zdravimi prostovoljci ($n = 20$) je odmerjanje enkratnega odmerka 30 mg osilodrostata skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob povzročilo zmerno zmanjšanje AUC za 11 % in znižanje $C_{\max}$ za 21 %, mediana vrednost $t_{\max}$ pa je bila povečana z 1 ure na 2,5 ure.

V kliničnih študijah niso opazili klinično pomembnega kopičenja. V razponu odmerkov od 2 do 30 mg je bilo ocenjeno razmerje kopičenja 1,3.

Porazdelitev

Mediana vrednost navideznega volumna porazdelitve (V_z/F) osilodrostata je približno 100 litrov. Vezava osilodrostata in njegovega poglavitnega presnovka M34.5 na proteine je majhna (manj kot 40 %) in neodvisna od koncentracije. Razmerje med koncentracijama osilodrostata v krvi in plazmi je 0,85.

Osilodrostat ni substrat prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3.

Biotransformacija

V študiji glavnih farmakokinetičnih procesov (ADME) pri ljudeh, v kateri so preiskovali zdrave osebe po odmerjanju enkratnega odmerka 50 mg s ^{14}C označenega osilodrostata, so ocenili, da je metabolizem najpomembnejši način izločanja osilodrostata, saj se je približno 80 % danega odmerka izločilo v obliki presnovkov. Trije poglavitni presnovki v plazmi (M34.5, M16.5 in M24.9) predstavljajo 51 %, 9 % oziroma 7 % danega odmerka. Tako M34.5 kot M24.9 imata daljši razpolovni čas kot osilodrostat in pri odmerjanju dvakrat na dan je mogoče pričakovati nekaj kopičenja. Delež radioaktivnosti (AUC), ki ga prispeva osilodrostat, se po odmerjanju sčasoma zmanjšuje in ugotovili so, da to tesno sovпада z ustreznim povečanjem deleža, ki ga prispeva M34.5.

V urinu so opredelili trinajst presnovkov, pri čemer so poglavitni trije M16.5, M22 (glukuronid M34.5) in M24.9, ki predstavljajo 17 %, 13 % oziroma 11 % danega odmerka. Nastanek glavnega presnovka v urinu M16.5 (direktni N-glukuronid) so katalizirali encimi UGT1A4, 2B7 in 2B10. Manj kot 1 % odmerka se je izločil kot M34.5 (dioksisigeniran osilodrostat) v urinu, 13 % danega odmerka pa so opredelili kot M22 (glukuronid M34.5). Pri nastajanju M34.5 niso vpleteni encimi CYP.

V metabolizem osilodrostata je vpletenih več encimov CYP in UDP-glukuronoziltransferaz, posamezno pa nobeden od encimov k celotnemu očistku ne prispeva več kot 25 %. Med encimi, ki so vpleteni v metabolizem osilodrostata, so najbolj pomembni CYP3A4, 2B6 in 2D6. Pokazalo se je, da vsi encimi CYP skupaj prispevajo 26 %, vsi encimi UGT skupaj prispevajo 19 %, metabolizem z encimi, ki niso niti CYP niti UGT, pa k celotnemu očistku prispeva približno 50 %. Poleg tega se je pokazalo, da ima osilodrostat visoko intrinzično permeabilnost, nizko efluksno razmerje in da zaviralci zmerno vplivajo na njegovo efluksno razmerje *in vitro*. To pomeni, da je pri sočasnem odmerjanju zdravil, ki zavirajo prenašalce ali posamezne encime CYP ali UGT, možnost za klinične interakcije z

njimi majhna.

Po podatkih *in vitro* presnovki ne prispevajo k farmakološkemu delovanju osilodrostata.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja osilodrostata je približno 4 ure.

V študiji ADME se je večji del (91 %) odmerka radioaktivno označenega osilodrostata izločil z urinom in le manjša količina odmerka se je izločila z blatom (1,6 % odmerka). Majhen odstotek odmerka, ki se je izločil z urinom kot nespremenjen osilodrost (5,2 %), pomeni, da je pri človeku metabolizem najpomembnejši proces za izločanje osilodrostata.

Linearnost/nelinearnost

V razponu terapevtskih odmerkov je izpostavljenost (AUC_{inf} in C_{max}) naraščala bolj kot sorazmerno odmerku.

Interakcije med zdravili (glejte tudi poglavje 4.5)

Po podatkih *in vitro* niti osilodrost (niti njegov poglaviti presnovek M34.5 v klinično relevantnih koncentracijah) ne zavirata naslednjih encimov in prenašalcev: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 in MATE2-K. Izpostavljenosti presnovku M34.5 po večkratnem odmerjanju še niso ugotavljali, zato klinični pomen rezultatov *in vitro* raziskav interakcij med zdravili za M34.5 ni znan.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

V študiji faze I s 33 osebami, ki so imele različne stopnje jetrne funkcije, je bila po uporabi enkratnega odmerka 30 mg osilodrostata v kohorti z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) AUC_{inf} 1,4-krat večja, v kohorti s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) pa 2,7-krat večja. C_{max} je bila v kohorti z zmerno okvaro jeter nižja za 15 %, v kohorti s hudo okvaro jeter pa za 20 %. Končni razpolovni čas se je podaljšal na 9,3 ure v kohorti z zmerno okvaro jeter in na 19,5 ure v kohorti s hudo okvaro jeter. Blaga okvara jeter (Child-Pugh razreda A) ni bistveno vplivala na izpostavljenost učinkovini. Stopnja jetrne okvare ni vplivala na hitrost absorpcije.

Okvara ledvic

V študiji faze I s 15 osebami, ki so imele različne stopnje ledvične funkcije, so po uporabi enkratnega odmerka 30 mg osilodrostata pri osebah s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo opazili primerljivo sistemsko izpostavljenost kot pri osebah z normalno ledvično funkcijo.

Rasa oziroma etnična pripadnost in telesna masa

Pri bolnikih azijskega porekla je bila relativna biološka uporabnost približno za 20 % večja kot pri bolnikih drugih etničnih skupin. Kot so dokazali, telesna masa ni bila glavna determinanta navedene razlike.

Starost in spol

Pri odraslih starost in spol nista pomembno vplivala na izpostavljenost osilodrostatu. Število starejših bolnikov v kliničnih študijah je bilo majhno (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki so jih izvajali na miših, podganah in psih, so bili primarni tarčni organi centralno živčevje, jetra, ženski reprodukativni organi in nadledvična žleza. V

dolgoročnih raziskavah (s trajanjem 26 oziroma 39 tednov) je bila raven odmerkov brez neželenih učinkov (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) za učinke na jetra, reproduktivne organe in nadledvično žlezo najmanj štirikrat višja od klinične izpostavljenosti pri človeku na osnovi AUC. Izsledke glede učinkov na centralno živčevje (agresivnost, preobčutljivost na dotik in povečano ali zmanjšano aktivnost) so opazali pri podganah, miših in psih. NOAEL za učinke na centralno živčevje je bila približno 2-krat tolikšna kot pri ljudeh na osnovi C_{max} pri najbolj občutljivi živalski vrsti.

Kancerogenost in mutagenost

Testiranja genotoksičnosti, ki so jih izvedli na bakterijskih sistemih *in vitro* ter na sesalskih sistemih *in vitro* in *in vivo* z metabolično aktivacijo ali brez nje, ne kažejo na pomembno tveganje za človeka. V študijah kancerogenosti na podganah in miših so opazali povečano incidenco hepatocelularnega adenoma oziroma karcinoma (pri samcih pri nižjih odmerkih kot pri samicah) in neoplastične spremembe folikularnega adenoma oziroma karcinoma ščitnice (samo pri samcih). Ti izsledki so verjetno specifični za glodalce in domnevno nimajo pomena za človeka.

Vpliv na plodnost in sposobnost razmnoževanja

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri kuncih in podganah so dokazali embriotoksičnost, fetotoksičnost (povečan obseg resorpcij in zmanjšano viabilnost ploda, zmanjšanje plodove telesne mase, zunanje malformacije ter visceralne in skeletne variacije) in teratogenost pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja je bila NOAEL 10-krat tolikšna kot izpostavljenost (na osnovi AUC) pri človeku, v študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah pa 8 do 73-krat tolikšna kot izpostavljenost (AUC) pri človeku. V študiji embriofetalnega razvoja pri kuncih sta bili maternalna in fetalna NOAEL 0,6-kratnik izpostavljenosti (na osnovi AUC) pri ljudeh.

Toksičnost pri mladičih

Rezultati študij toksičnosti pri podganih mladičih so bili večinoma podobni tistim, ki so jih opazali v študijah na odraslih podganah. Pri visokih odmerkih so opazali zakasnjeno spolno dozorevanje, po 6-tedenskem obdobju okrevanja pa niso opazili nobenega vpliva na sposobnost razmnoževanja v celoti ali na njene parametre. Vpliva na rast dolgih kosti ali vedenjsko uspešnost niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
manitol
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec

1-miligramska tableta

rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

5-miligramska tableta

rumeni železov oksid (E172)

10-miligramska tableta

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija (Alu/Alu) z 10 tabletami.

Pakiranja vsebujejo po 60 tablet (6 pretisnih omotov z 10 tabletami).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Isturisa 1 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1407/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09 januar 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 07. oktober 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Isturisa 1 mg filmsko obložene tablete
osilodrostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg osilodrostata (v obliki fosfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1407/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Isturisa 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Isturisa 1 mg tablete
osilodrostat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Recordati Rare Diseases

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Isturisa 5 mg filmsko obložene tablete
osilodrostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg osilodrostata (v obliki fosfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1407/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Isturisa 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Isturisa 5 mg tablete
osilodrostat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Recordati Rare Diseases

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Isturisa 10 mg filmsko obložene tablete
osilodrostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg osilodrostata (v obliki fosfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1407/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Isturisa 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Isturisa 10 mg tablete
osilodrostat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Recordati Rare Diseases

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Isturisa 1 mg filmsko obložene tablete
Isturisa 5 mg filmsko obložene tablete
Isturisa 10 mg filmsko obložene tablete
osilodrostat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Isturisa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isturisa
3. Kako jemati zdravilo Isturisa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Isturisa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Isturisa in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Isturisa

Isturisa je zdravilo, ki vsebuje učinkovino osilodrostat.

Za kaj uporabljamo zdravilo Isturisa

Zdravilo Isturisa uporabljamo pri odraslih za zdravljenje endogenega Cushingovega sindroma, to je bolezni, pri kateri v telesu nastaja preveč hormona, ki ga imenujemo kortizol. Preveč kortizola lahko povzroča različne simptome, kot so pridobivanje telesne mase (zlasti okrog pasu), lunasta oblika obraza, hitro oziroma pogosto pojavljanje podplutb, neredne menstrualne krvavitve, prekomerna poraščenost po telesu in obrazu in splošno slabo počutje, šibkost ali utrujenost.

Kako deluje zdravilo Isturisa

Zdravilo Isturisa zavira poglavitni encim, ki omogoča nastajanje kortizola v nadledvičnih žlezah. Posledica tega zaviranja je zmanjšanje prekomerne tvorbe kortizola in izboljšanje simptomov endogenega Cushingovega sindroma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isturisa

Ne jemljite zdravila Isturisa

- če ste alergični na osilodrostat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Isturisa se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate katero koli od naslednji težav, obvestite zdravnika, preden vzamete zdravilo Isturisa:

- če imate motnjo delovanja srca ali motnjo srčnega ritma, kot je nereden srčni utrip, kar vključuje motnjo, ki jo imenujemo sindrom podaljšanega intervala QT (podaljšanje intervala

QT);

- če imate bolezen jeter: zdravnik vam bo moral morda spremeniti odmere zdravila Isturisa.

Takoj obvestite zdravnika, če v času zdravljenja z zdravilom Isturisa opazite dva ali več naslednjih simptomov, kar lahko pomeni, da imate adrenalno insuficienco (znižano raven kortizola):

- šibkost,
- občutek omotičnosti,
- utrujenost,
- pomanjkanje apetita,
- slabost,
- bruhanje.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Isturisa ti simptomi lahko trajajo več mesecev. Obrniti se morate na zdravnika, saj boste morda potrebovali dodatno spremljanje in/ali zdravljenje.

Preiskave pred in med zdravljenjem

Zdravnik vas bo napotil na preiskave krvi in/ali urina pred začetkom zdravljenja in nato redno med zdravljenjem. To je potrebno za odkrivanje morebitnih nepravilnosti v povezavi z vrednostmi magnezija, kalcija in kalija, pa tudi za določanje ravni kortizola. Na osnovi izvidov teh preiskav vam bo zdravnik morda spremenil odmere zdravila.

To zdravilo ima lahko neželeni učinek na delovanje srca (imenujemo ga podaljšanje intervala QT). Zato bo zdravnik preveril, ali gre za tak učinek tudi pri vas, s preiskavo, pri kateri posname elektrokardiogram (EKG), in sicer pred začetkom zdravljenja in nato med zdravljenjem.

Če je pri vas vzrok za Cushingov sindrom benigni tumor (ki ga imenujemo adenom) v hipofizi, bo zdravnik razmislil o prekinitvi zdravljenja, če pri slikanju hipofize ugotovijo, da se je adenom razširil v sosednje predele.

Otroci in mladostniki

Pri bolnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba tega zdravila ni priporočena, saj o uporabi pri teh bolnikih ni na voljo dovolj podatkov.

Druga zdravila in zdravilo Isturisa

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebno pomembno je, da mu poveste, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki imajo lahko neželen učinek na delovanje srca (imenujemo ga podaljšanje intervala QT). V to skupino spadajo zdravila, ki jih uporabljamo v primeru motenj srčnega ritma, kot so kinidin, sotalol in amjodaron; zdravila, ki jih uporabljamo v primeru alergij (antihistaminiki); antidepresivi, kot je amitriptilin, in zdravila za zdravljenje duševnih motenj (antipsihotiki); antibiotiki, med drugim naslednje vrste antibiotikov: makrolidi, fluorokinoloni ali imidazol; ter druga zdravila za Cushingovo bolezen (pasireotid, ketokonazol),
- teofilin (uporabljamo ga pri zdravljenju težav z dihanjem) ali tizanidin (uporabljamo ga pri zdravljenju mišičnih bolečin in/ali krčev).

Nosečnost in dojenje

Tega zdravila ne smete jemati v času nosečnosti ali dojenja, razen če vam tako naroči zdravnik. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi bili lahko noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije v času zdravljenja in še najmanj en teden po prejemu zadnjega odmerka. Pred začetkom jemanja zdravila Isturisa vprašajte zdravnika, ali morate uporabljati kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V času zdravljenja z zdravilom Isturisa lahko pride do omotičnosti in utrujenosti. Če opazate te

simptome, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Isturisa vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Isturisa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni začetni odmerek sta dve 1-miligramski tableti dvakrat na dan (približno vsakih 12 ur). Bolniki azijskega porekla in bolniki z boleznijo jeter lahko potrebujejo manjši začetni odmerek (eno 1-miligramsko tableto dvakrat na dan).

Po začetnem zdravljenju vam bo zdravnik morda spremenil odmerek, kar bo odvisno od tega, kakšen bo pri vas odziv na zdravljenje. Največji priporočeni odmerek je 30 mg dvakrat na dan.

Tablete zdravila Isturisa je treba zaužiti in jih je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Isturisa, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Isturisa, kot bi smeli, in se ne počutite dobro (če ste na primer šibki, omotični, utrujeni, vam je slabo ali bruha) ali če kdo drug pomotoma vzame vaše zdravilo, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pokličite v bolnišnico. Morda bosta potrebna zdravniška pomoč in zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Isturisa

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Preprosto počakajte na čas za naslednji odmerek in ga vzemite ob običajni uri.

Če ste prenehali jemati zdravilo Isturisa

Ne prenehajte jemati zdravila Isturisa, če vam tega ne naroči zdravnik. Če prekinete zdravljenje z zdravilom Isturisa, se simptomi lahko ponovijo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Posebno pozorni bodite na naslednje:

- Takoj obvestite zdravnika, če pride do motnje delovanja srca ali motnje srčnega ritma, kot so pospešen in nereden srčni utrip tudi v mirovanju, palpitacije (občutek močnega in pospešenega bitja srca), če se vam stemni pred očmi ali izgubite zavest (to so lahko znaki motnje, ki jo imenujemo podaljšanje intervala QT in je neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Takoj obvestite zdravnika, če imate dva ali več naslednjih simptomov: šibkost, občutek omotičnosti, utrujenost, pomanjkanje apetita, občutek slabosti ali bruhanje. To lahko pomeni, da imate adrenalno insuficienco (znižano raven kortizola), ki je neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov. Do adrenalne insuficiencie pride, ko zdravilo Isturisa preveč zmanjša količino kortizola. Verjetnost, da pride do tega, je večja v obdobjih povečanega stresa. Zdravnik lahko to popravi tako, da uporabi hormonsko zdravilo ali prilagodi odmerek zdravila Isturisa.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke vrednosti kortizola (insuficienca nadledvične žleze)
- bruhanje
- občutek slabosti

- driska
- bolečine v trebuhu
- utrujenost
- zastajanje tekočine, ki povzroči otekanje (edeme), zlasti otekanje gležnjev
- nenormalne vrednosti izvidov krvnih preiskav (zvišane vrednosti testosterona, zvišane vrednosti kortikotropnega hormona, ki ga s kratico imenujemo tudi ACTH, nizke vrednosti kalija)
- zmanjšan apetit
- omotičnost
- hiter srčni utrip (tahikardija)
- mialgija (bolečina v mišici)
- artralgija (bolečina v sklepu)
- glavobol
- izpuščaj
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- prekomerna poraščenost po obrazu ali telesu (hirsutizem)
- akne

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- splošno slabo počutje
- nenormalne vrednosti izvidov testov jetrne funkcije
- izguba zavesti (sinkopa)
- nenormalna električna aktivnost srca, ki vpliva na njegov ritem

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Isturisa

- Učinkovina je osilodrostat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg osilodrostata, 5 mg osilodrostata ali 10 mg osilodrostata.
- Druge sestavine zdravila so:
 - V jedru tablete: mikrokristalna celuloza, manitol, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2 “Zdravilo Isturisa vsebuje natrij”), magnezijev stearat in koloidni brezvodni silicijev dioksid.

- V filmski oblogi: hipromeloza, titanov dioksid (E171), železovi oksidi (E172, glejte spodaj), makrogol in smukec.
- Isturisa 1 mg filmsko obložene tablete vsebujejo rumeni železov oksid in rdeči železov oksid.
- Isturisa 5 mg filmsko obložene tablete vsebujejo rumeni železov oksid.
- Isturisa 10 mg filmsko obložene tablete vsebujejo rumeni železov oksid, rdeči železov oksid in črni železov oksid.

Izgled zdravila Isturisa in vsebina pakiranja

Zdravilo Isturisa je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 60 filmsko obloženih tablet.

1-miligramske tablete so blede rumene, okrogle, brez zareze in z vtisnjeno oznako "1" na eni strani. Premer tablete je približno 6,1 mm.

5-miligramske tablete so rumene, okrogle, brez zareze in z vtisnjeno oznako "5" na eni strani. Premer tablete je približno 7,1 mm.

10-miligramske tablete so blede oranžnorjave, okrogle, brez zareze in z vtisnjeno oznako "10" na eni strani. Premer tablete je približno 9,1 mm.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

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

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

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

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

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

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

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

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

Nederland
Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

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

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.