

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Isturisa 1 mg filmom obložene tablete
Isturisa 5 mg filmom obložene tablete
Isturisa 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Isturisa 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg osilodrostata u obliku osilodrostatfosfata.

Isturisa 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg osilodrostata u obliku osilodrostatfosfata.

Isturisa 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg osilodrostata u obliku osilodrostatfosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Isturisa 1 mg filmom obložene tablete

Blijedo žute, okrugle, bikonveksne tablete zakošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „1“ s jedne strane. Približan promjer iznosi 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmom obložene tablete

Žute, okrugle, bikonveksne tablete zakošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „5“ s jedne strane. Približan promjer iznosi 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmom obložene tablete

Blijedo narančastosmeđe, okrugle, bikonveksne tablete zakošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „10“ s jedne strane. Približan promjer iznosi 9,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Isturisa je indicirana za liječenje endogenog Cushingovog sindroma u odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u endokrinologiji ili internoj medicini s pristupom odgovarajućoj opremi za praćenje biokemijskih odgovora, jer je dozu nužno prilagoditi terapijskim potrebama bolesnika na temelju normalizacije razina kortizola.

Doziranje

Preporučena početna doza osilodrostata je 2 mg dvaput na dan. Za bolesnike azijskog podrijetla preporučuje se smanjena početna doza od 1 mg dvaput na dan (vidjeti dio 5.2).

Doza se može postupno povećavati (u početku za 1 ili 2 mg) ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti, s ciljem postizanja normalnih razina kortizola. Preporučuje se praćenje razina kortizola (npr. slobodni kortizol u 24-satnom urinu, kortizol u serumu/plazmi) svakih 1-2 tjedna dok se ne postigne odgovarajući klinički odgovor. Nakon toga, može se razmotriti manje učestalo praćenje ako se smatra klinički indiciranim, osim ako postoje razlozi za dodatno praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Doza se ne smije povećavati češće od svakih 1-2 tjedna, a povećanje se mora temeljiti na nalazima pretraga kortizola i individualnom kliničkom odgovoru.

Dozu osilodrostata potrebno je smanjiti ili liječenje privremeno prekinuti ako su razine kortizola ispod donje granice normale ili ako dođe do naglog pada razina kortizola do donjeg dijela normalnog raspona, ili ako bolesnik ima znakove ili simptome koji upućuju na hipokortizolizam (vidjeti dio 4.4). Isturisa se može nastaviti u nižoj dozi nakon povlačenja simptoma, pod uvjetom da su razine kortizola iznad donje granice normale bez nadomjesne terapije glukokortikoidima. Zbrinjavanje drugih sumnji na nuspojave u bilo kojem trenutku tijekom liječenja također može zahtijevati privremeno smanjenje doze ili privremeni prekid liječenja.

Uobičajena doza održavanja u kliničkim ispitivanjima varirala je između 2 i 7 mg dvaput na dan.

Najveća preporučena doza lijeka Isturisa je 30 mg dvaput na dan.

Ako preskoči dozu, bolesnik treba uzeti sljedeću dozu kada je i predviđena prema rasporedu; sljedeća doza ne smije se udvostručiti.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dokaza koji upućuju na to da je potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina. Međutim, podaci o primjeni osilodrostata u ovoj populaciji su ograničeni i lijek Isturisa stoga treba koristiti s oprezom u ovoj dobnoj skupini.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Razine slobodnog kortizola u urinu (engl. *urinary free cortisol*, UFC) treba tumačiti s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog smanjenog izlučivanja UFC-a. U takvih bolesnika treba razmotriti druge metode za praćenje kortizola.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A). Za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj B), preporučena početna doza je 1 mg dvaput na dan. Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj C), preporučena početna doza je 1 mg jedanput na dan navečer, uz početno povećanje doze do 1 mg dvaput na dan (vidjeti dio 5.2).

Podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre su ograničeni. Tijekom titriranja doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre možda će biti potrebno učestalije praćenje funkcije nadbubrežne žlijezde.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Isturisa u bolesnika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Isturisa se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipokortizolizam

Inhibicija sinteze kortizola osilodrostatom dovela je do događaja povezanih s hipokortizolizmom, kao što je sindrom ustezanja kortizola (simptomatsko smanjenje razina kortizola, no ipak iznad donje granice normalnog raspona) i adrenalna insuficijencija (razine kortizola ispod normalnog raspona).

Razine kortizola potrebno je pratiti u redovitim razmacima (vidjeti dio 4.2), jer se događaji povezani s hipokortizolizmom mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Preporučuje se dodatno praćenje, osobito tijekom stanja pojačane potrebe za kortizolom, kao što je fizički ili psihički stres, ili tijekom promjena u istodobno primjenjivanim lijekovima koji mogu utjecati na izloženost osilodrostatu (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se korištenje laboratorijskih metoda koje ne pokazuju značajnu križnu reaktivnost s prekursorima kortizola, poput 11-deoksikortizola, koji se mogu povećati za vrijeme liječenja osilodrostatom.

Bolesnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome povezane s hipokortizolizmom (npr. mučnina, povraćanje, umor, bol u abdomenu, gubitak apetita i omaglica).

Simptomatske bolesnike potrebno je pratiti zbog hipotenzije, hiponatrijemije, hiperkalijemije i/ili hipoglikemije. Ako postoji sumnja na hipokortizolizam, potrebno je izmjeriti razine kortizola i razmotriti privremeno smanjenje doze ili prekid liječenja osilodrostatom. Prema potrebi, potrebno je započeti nadomjesnu terapiju kortikosteroidima. Isturisa se može nastaviti u nižoj dozi nakon povlačenja simptoma, pod uvjetom da su razine kortizola iznad donje granice normale bez nadomjesne terapije glukokortikoidima.

Produljenje QTc intervala

U temeljitom ispitivanju QT intervala, osilodrostat je bio povezan s o dozi lijeka ovisnim produljenjem QT intervala (srednja najveća procijenjena vrijednost povišenja QTcF od +5,3 ms pri najvišoj preporučenoj dozi od 30 mg), što može uzrokovati srčane aritmije (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima prijavljene su nuspojave produljenja QT intervala i klinički relevantni EKG nalazi.

Potrebno je obaviti elektrokardiogram (EKG) prije početka liječenja lijekom Isturisa, u roku od jednog tjedna nakon početka liječenja, te kako je klinički indicirano nakon toga. Ako je QTc interval veći od 480 ms prije ili tijekom liječenja, preporučuje se savjetovanje s kardiologom. Možda će biti potrebno privremeno smanjenje doze ili prekid primjene lijeka.

Svaku hipokalijemiju, hipokalcijemiju ili hipomagnezijemiju potrebno je korigirati prije primjene lijeka Isturisa te periodički pratiti razine elektrolita za vrijeme terapije.

Lijek Isturisa treba koristiti s oprezom i pažljivo odvagnuti omjer koristi i rizika u bolesnika s čimbenicima rizika za produljenje QT-a kao što su:

- kongenitalni sindrom dugog QT-a,
- značajna kardiovaskularna bolest (uključujući kongestivno zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, nestabilnu anginu, dugotrajniju ventrikularnu tahikardiju, srčani blok visokog stupnja

i klinički značajne bradiaritmije), i
- istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5).
Ako se Isturisa koristi u bolesnika s ovim čimbenicima rizika, preporučuje se učestalije praćenje EKG-a.

Rast kortikotropnog tumora

Treba razmotriti obustavu liječenja osilodrostatom u bolesnika koji tijekom liječenja razviju invazivnost kortikotropnog tumora potvrđenu MR-om.

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima i induktorima enzima

Preporučuje se oprez i pomnije praćenje ako se za vrijeme liječenja osilodrostatom uvode ili obustavljaju istodobno primjenjivani lijekovi koji snažno inhibiraju ili induciraju više enzima (vidjeti dio 4.5), jer oni mogu utjecati na izloženost osilodrostatu i mogu dovesti do rizika od štetnih događaja (zbog potencijalnog povećanja izloženosti) ili smanjene djelotvornosti (zbog potencijalnog smanjenja izloženosti).

Žene reproduktivne dobi

Isturisa može naškoditi fetusu. Potrebno je provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja lijekom Isturisa i obavijestiti te bolesnice o potencijalnom riziku za fetus te o potrebi korištenja učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i najmanje tjedan dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijalne farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena osilodrostata s drugim terapijama za koje je poznato da utječu na QT interval može dovesti do produljenja QT-a u bolesnika s poznatim poremećajima srčanog ritma (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Potrebno je razmotriti razdoblje ispiranja (*washout period*) prilikom prelaska s drugih lijekova za koje je poznato da utječu na QT interval, poput pasireotida ili ketokonazola.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku osilodrostata

Potencijal za kliničke interakcije s drugim lijekovima uz istodobnu primjenu lijekova koji inhibiraju transportere ili pojedini CYP ili UGT enzim je nizak (vidjeti dio 5.2).

Snažni inhibitori enzima

Preporučuje se oprez kod uvođenja ili obustave istodobno primjenjivanih lijekova koji snažno inhibiraju više enzima za vrijeme liječenja osilodrostatom (vidjeti dio 4.4).

Snažni induktori enzima

Preporučuje se oprez kod uvođenja ili obustave istodobno primjenjivanih lijekova koji snažno induciraju više enzima (npr. rifampicin) za vrijeme liječenja osilodrostatom (vidjeti dio 4.4).

Učinci osilodrostata na farmakokinetiku drugih lijekova

Općenito se preporučuje oprez kod istodobne primjene osjetljivih supstrata enzima ili transportera s uskim terapijskim indeksom s osilodrostatom, jer osilodrostati i njegov glavni metabolit M34.5 mogu inhibirati i/ili inducirati više enzima i transportera. Dostupni podaci o interakcijama sažeti su ispod (vidjeti također dio 5.2).

Klinička ispitivanja

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (n = 20) u kojem je korištena jednokratna doza od 50 mg osilodrostata i probni koktel lijekova, utvrđeno je da je osilodrostat blagi inhibitor CYP2D6 i CYP3A4/5, blagi do umjereni inhibitor CYP2C19 te umjereni inhibitor CYP1A2.

- CYP2D6 – omjer geometrijskih srednjih vrijednosti za površinu ispod krivulje (AUC) iznosio je 1,5 za dekstrometorfan (CYP2D6 supstrat) prilikom doziranja s osilodrostatom u usporedbi kada je doziran sam.
- CYP3A4 – omjer geometrijskih srednjih vrijednosti za AUC iznosio je 1,5 za midazolam (CYP3A4 supstrat) prilikom doziranja s osilodrostatom u usporedbi kada je doziran sam.
- CYP2C19 – omjer geometrijskih srednjih vrijednosti za AUC iznosio je 1,9 za omeprazol (CYP2C19 supstrat) prilikom doziranja s osilodrostatom u usporedbi kada je doziran sam. Međutim, uočen je *in vitro* signal vremenski ovisne inhibicije, stoga su posljedice nakon ponavljano doziranja nejasne. Osilodrostat treba koristiti s oprezom prilikom istodobne primjene s osjetljivim CYP2C19 supstratima s uskim terapijskim indeksom.
- CYP1A2 – omjer geometrijskih srednjih vrijednosti za AUC iznosio je 2,5 za kofein (CYP1A2 supstrat) prilikom doziranja s osilodrostatom u usporedbi kada je doziran sam. Međutim, uočen je *in vitro* signal indukcije CYP1A2, stoga su posljedice nakon ponavljano doziranja nejasne. Osilodrostat treba koristiti s oprezom prilikom istodobne primjene s osjetljivim CYP1A2 supstratima s uskim terapijskim indeksom kao što su teofilin i tizanidin.

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (n = 24), osilodrostat (30 mg dvaput na dan tijekom 7 dana prije istodobne primjene s kombiniranim oralnim kontraceptivom koji sadrži 0,03 mg etinilestradiola i 0,15 mg levonorgestrela, te nastavljeno još 5 dana) nije imao klinički značajan učinak na AUC i najvišu koncentraciju u serumu (C_{max}) etinilestradiola (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 1,03, odnosno 0,88) i AUC levonorgestrela (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 1,02). C_{max} levonorgestrela blago je pao izvan raspona prihvaćanja bioekvivalencije (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,86; 90 %-tni interval pouzdanosti: 0,737 – 1,00). Učinci duljeg razdoblja indukcije i interakcija s drugim hormonskim kontraceptivima nisu ispitivani (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.6).

In vitro podaci

In vitro podaci za osilodrostat i njegov glavni metabolit M34.5 ukazuju na potencijal i za inhibiciju i za indukciju CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4/5, potencijal za CYP2C19 inhibiciju ovisnu o vremenu te inhibicijski potencijal za CYP2E1 i UGT1A1. Ne može se isključiti mogućnost da osilodrostat može utjecati na izloženost osjetljivim supstratima za ove enzime.

In vitro podaci za osilodrostat i njegov glavni metabolit M34.5 ukazuju na inhibicijski potencijal za OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 i MATE1. Ne može se isključiti utjecaj osilodrostata na izloženost osjetljivim supstratima za ove transportere.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Na temelju nekliničkih podataka, osilodrostat može naškoditi fetusu kad se daje trudnici. Preporučuje se testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i najmanje jedan tjedan nakon liječenja. U slučaju korištenja hormonskih kontraceptiva, osim oralnih kombinacija etinilestradiola i levonorgestrela, preporučuje se dodatna barijerna metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.5). Isturisa se ne smije koristiti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni osilodrostata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Isturisa se ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se osilodrostat/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Isturisa i još najmanje jedan tjedan nakon liječenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku osilodrostatata na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na menstrualni ciklus i smanjenje plodnosti u ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Isturisa malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno upozoriti na mogućnost pojave omaglice i umora (vidjeti dio 4.8) te ih uputiti da ne upravljaju vozilima ili strojevima ako se pojave ti simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno 210 bolesnika s Cushingovom bolesti liječeno je osilodrostatom u glavnim ispitivanjima faze III.

Najčešće (incidencija $\geq 10\%$) nuspojave zabilježene u glavnim ispitivanjima faze III (ispitivanja C2301 i C2302) lijeka Isturisa bile su adrenalna insuficijencija (vidjeti dio 4.4 „Upozorenja i mjere opreza“), umor, edem, povraćanje, mučnina, smanjeni apetit, glavobolja, omaglica, hipotenzija, artralgiya, mialgija, tahikardija i povišen testosteron u krvi.

Sigurnosni profil lijeka Isturisa uglavnom je bio dosljedan u svim vrstama Cushingovog sindroma ispitivanih u kliničkim ispitivanjima.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave (tablica 1) su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Preporučeni pojam*
Endokrini poremećaji	vrlo često	adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hipokalijemija, smanjeni apetit
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica, glavobolja
	često	sinkopa
Srčani poremećaji	vrlo često	tahikardija
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povraćanje, mučnina, proljev, bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip, hirsutizam**, akne**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija, artralgiya

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Preporučeni pojam*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor, edem
	često	malaksalost
Pretrage	vrlo često	povišeni testosteron u krvi**, povišeni kortikotropin u krvi
	često	produljeni QT na elektrokardiogramu, povišene transaminaze
* Neki pojmovi označavaju skupni pojam dvaju ili više preporučenih pojmova iz MedDRA-e koji su se smatrali klinički sličnima. Pojam „adrenalna insuficijencija“ obuhvaća pojmove: „nedostatak glukokortikoida“, „akutna adrenokortikalna insuficijencija“, „sindrom ustezanja steroida“, „smanjen slobodni kortizol u urinu“, „smanjeni kortizol“.		
** Zabilježeno u bolesnica.		

Opis odabranih nuspojava

Inhibicija CYP11B1 osilodrostatom povezana je s nakupljanjem prekursora adrenalnih steroida i povišenjima testosterona. U kliničkom ispitivanju osilodrostata, srednje vrijednosti razine testosterona u bolesnica povećale su se s visokih normalnih vrijednosti na početku na vrijednosti iznad gornje granice normalnog raspona. Povećanja su se povukla nakon prekida liječenja. Povećanje testosterona bilo je povezano je s blagim do umjerenim slučajevima hirzutizma ili akni u podskupini bolesnika.

Vrijednosti adrenokortikotropnog hormona (engl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) više od deseterostruke vrijednosti gornje granice normale opažene su u nekih bolesnika s Cushingovom bolešću liječenih osilodrostatom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1) i mogle bi biti povezane s vrijednostima kortizola ispod donje granice normale.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do teškog hipokortizolizma. Znakovi i simptomi koji upućuju na hipokortizolizam mogu uključivati mučninu, povraćanje, umor, niski krvni tlak, bol u abdomenu, gubitak apetita, omaglicu i sinkopu.

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Isturisa, provjeriti razine kortizola te po potrebi započeti nadomjesnu terapiju kortikosteroidima. Možda će biti potrebno pomno nadziranje bolesnika, uključujući praćenje QT intervala, krvnog tlaka, glukoze, tekućina i ravnoteže elektrolita, dok njegovo stanje ne postane stabilno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antikortikosteroidi, ATK oznaka: H02CA02

Mehanizam djelovanja

Osilodrostat je inhibitor sinteze kortizola. On snažno inhibira 11 β -hidroksilazu (CYP11B1), enzim koji je odgovoran za završnu fazu biosinteze kortizola u nadbubrežnoj žlijezdi.

Inhibicija CYP11B1 povezana je s nakupljanjem prekursora poput 11-deoksikortizola i ubravanjem biosinteze hormona nadbubrežne žlijezde uključujući androgene. Kod Cushingove bolesti, pad koncentracije kortizola u plazmi također potiče izlučivanje ACTH putem mehanizma povratne sprege koji ubrzava biosintezu steroida (vidjeti dio 4.8).

Farmakodinamički učinci

U temeljitom ispitivanju QT-a (n = 86 muških i ženskih zdravih dobrovoljaca) s osilodrostatom, najveće razlike u trajanju QTcF intervala u odnosu na placebo iznosile su 1,73 ms (90 %-tni CI: 0,15; 3,31) pri dozi od 10 mg i 25,38 ms (90 %-tni CI: 23,53; 27,22) pri suprat terapijskoj dozi od 150 mg. Na temelju interpolacije ovih rezultata procjenjuje se da srednja vrijednost maksimalnog produljenja pri najvišoj preporučenoj dozi od 30 mg iznosi +5,3 ms.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost osilodrostata u bolesnika s endogenim Cushingovim sindromom u odraslih procijenjene su u dva multicentrična ispitivanja faze III (ispitivanje C2301 i C2302).

Ispitivanje C2301 bilo je ispitivanje s randomiziranim ustezanjem (engl. *randomised withdrawal*, RW), dok je ispitivanje C2302 bilo dvostruko slijepo randomizirano ispitivanje primjene osilodrostata naspram placeba.

Ispitivanje C2301

Ispitivanje C2301 sastojalo se od 26-tjednog otvorenog razdoblja liječenja osilodrostatom s jednom skupinom, nakon čega je slijedilo 8-tjedno razdoblje dvostruko slijepog randomiziranog ustezanja u kojem su bolesnici bili randomizirani u omjeru 1 : 1 da primaju ili osilodrostat ili placebo te naknadno 14-tjedno otvoreno razdoblje liječenja osilodrostatom.

Kako bi se prikupilo više podataka o djelotvornosti i sigurnosti, bolesnici u kojih se uz primjenu osilodrostata održala klinička korist mogli su nastaviti sudjelovati u dugotrajnom razdoblju produžetka ispitivanja sve dok posljednji bolesnik nije ispunio 72 tjedna sudjelovanja.

Kriteriji prikladnosti uključivali su Cushingovu bolest (s potvrđenim prekomjernim lučenjem adrenokortikotropnog hormona iz hipofize) i srednju vrijednost slobodnog kortizola u urinu (engl. *mean urinary free cortisol*, mUFC; dobiven iz tri prikupljanja 24-satnog urina) veću od 1,5-struke vrijednosti gornje granice normale (GGN) prilikom probira.

Uključeno je ukupno 137 odraslih bolesnika. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 41,2 godine, a većina su bile žene (77 %). Sedmero bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina. Prethodna terapija uključivala je operaciju hipofize u 88 % bolesnika te prethodnu medikamentoznu terapiju u 75 % bolesnika. Srednja vrijednost i medijan mUFC-a na početku ispitivanja iznosili su 1006,0 nmol/24 h (7 x GGN), odnosno 476,4 nmol/24 h (3 x GGN) (GGN: 138 nmol/24 h). Komorbiditeti na početku uključivali su hipertenziju (67,9 % bolesnika), pretilost (29,9 %), šećernu bolest (21,9 %) i osteoporozu (27,7 %).

Bolesnici su primali početnu dozu od 2 mg osilodrostata dvaput na dan, a doza se mogla postupno povećati na temelju individualnog odgovora i podnošljivosti tijekom početnog razdoblja od 12 tjedana. Bolesnici bez daljnjih povećanja doze tijekom narednih 12 tjedana koji su imali mUFC \leq GGN u 24. tjednu randomizirani su u omjeru 1 : 1 u 26. tjednu da primaju osilodrostat ili odgovarajući placebo tijekom 8 tjedana (dvostruko slijepo randomizirano razdoblje ustezanja), nakon čega je slijedio nemaskirani osilodrostat u nastavku ispitivanja. U 26. tjednu randomiziran je 71 bolesnik u omjeru 1 : 1 da nastavi primati osilodrostat (n = 36) ili da prijeđe na placebo (n = 35). Bolesnici koji nisu bili prikladni za randomizaciju u 24. tjednu (n = 47) nastavili su liječenje nemaskiranim osilodrostatom. Devetnaest bolesnika prekinulo je sudjelovanje prije 26. tjedna, 113 bolesnika završilo je 48 tjedana sudjelovanja, a 106 bolesnika uključeno je u fazu produžetka. Dodatnih 8 bolesnika prekinulo je sudjelovanje između 48. i 72. tjedna.

Primarni je cilj bio usporediti udio bolesnika koji su imali potpuni odgovor u 34. tjednu (kraj

randomiziranog razdoblja ustezanja od 8 tjedana) između bolesnika randomiziranih na nastavak aktivnog liječenja i placebo. Za mjeru primarnog ishoda potpuni je odgovor bio definiran kao vrijednost mUFC-a \leq GGN u 34. tjednu. Bolesnici čija je doza povećana tijekom razdoblja randomiziranog ustezanja ili koji su prekinuli randomizirano liječenje smatrali su se bolesnicima bez postignutog odgovora. Ključna mjera sekundarnog ishoda bila je procijeniti stopu potpunog odgovora u 24. tjednu. Bolesnici s povećanjima doze između 12. i 24. tjedna i bolesnici bez valjane procjene mUFC-a u 24. tjednu brojali su se kao bolesnici bez odgovora za ključnu mjeru sekundarnog ishoda.

Rezultati

Ispitivanje C2301 ispunilo je mjeru primarnog i ključnu mjeru sekundarnog ishoda (tablica 2).

Medijan razina mUFC-a smanjio se u 12. tjednu na 62,5 nmol/24 h (promjena -84,1 % u odnosu na početnu vrijednost, n = 125), u 24. tjednu na 75,5 nmol/24 h (-82,3 %, n = 125), u 48. tjednu na 63,3 nmol/24 h (-87,9 %, n = 108) te u 72. tjednu na 64 nmol/24 h (-86,6 %, n = 96).

Medijan vremena do prve normalne vrijednosti mUFC-a, uz povećanje doze primjenjivano u ispitivanju, iznosio je 41 dan.

Tablica 2 Ključni rezultati: Ispitivanje faze III u bolesnika s Cushingovom bolešću (ispitivanje C2301)

	Osilodrostat n = 36	Placebo n = 34	
Mjera primarnog ishoda: Udio bolesnika s odgovorom na kraju razdoblja randomiziranog ustezanja (34. tjednu) n (%) (95 %-tni CI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Razlika u stopama odgovora (omjer izgleda): osilodrostat u odnosu na placebo	13,7 (3,7; 53,4) 2-strana p-vrijednost < 0,001		
Mjere sekundarnih ishoda			Svi bolesnici N = 137
Ključna mjera sekundarnog ishoda: Udio bolesnika s mUFC \leq GGN u 24. tjednu i bez povećanja doze nakon 12. tjedna (95 %-tni CI)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Stopa potpunog odgovora za mUFC (mUFC \leq GGN) u 48. tjednu (95 %-tni CI)			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Stopa potpunog odgovora za mUFC (mUFC \leq GGN) u 72. tjednu (95 %-tni CI)			86 (62,8 %) (54,1; 70,9)
mUFC: srednja vrijednost slobodnog kortizola u urinu; GGN: gornja granica normale; CI: interval pouzdanosti; odgovor: mUFC \leq GGN.			

Opažena su poboljšanja kardiovaskularnih i metaboličkih parametara (tablica 3), a 85,6 % bolesnika s dostupnim procjenama pokazalo je poboljšanje u najmanje jednom fizičkom obilježju Cushingove bolesti u 48. tjednu. Tijekom duljeg praćenja održala su se poboljšanja kardiovaskularnih i metaboličkih parametara te fizičkih obilježja Cushingove bolesti.

Tablica 3 Kardiovaskularni i metabolički parametri

	Početak	24. tjedan	48. tjedan
Sistolički krvni tlak (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Tjelesna težina (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Opseg struka (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Liječenje osilodrostatom također je rezultiralo poboljšanjem ishoda koje su procijenjivali sami

bolesnici. Opažena su poboljšanja iznad utvrđene minimalne važne razlike (engl. *minimal important difference*, MID) u rezultatima za kvalitetu života uz Cushingovu bolest (ukupni rezultat, podljestvica za fizičke probleme i podljestvica za psihosocijalne probleme) i u rezultatima za EQ-5D indeks korisnosti i BDI-II (depresija) u odnosu na početnu vrijednost. Srednja vrijednost ukupnog rezultata za kvalitetu života uz Cushingovu bolest poboljšala se s 42,2 na početku na 58,2 (+14,0; promjena +52,3 % u odnosu na početak) u 48. tjednu. Poboljšanja opažena tijekom temeljne faze ispitivanja zadržala su se i u fazi produžetka.

Ispitivanje C2302

Ispitivanje C2302 bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno u 74 odrasla bolesnika (od kojih je 73 bilo liječeno) s Cushingovom bolesti. Ispitivanje se sastojalo od 12-tjedne temeljne faze dvostruko slijepog, placebo kontroliranog razdoblja nakon koje je slijedilo 36-tjedno razdoblje otvorenog liječenja osilodrostatom. Kriteriji prikladnosti uključivali su srednju vrijednost slobodnog kortizola u urinu ((mUFC), dobiven iz tri prikupljanja 24-satnog urina) veću od 1,3-struke vrijednosti gornje granice normale (GGN = 138 nmol/24 h) na probiru i potvrđeno prekomjerno lučenje ACTH-a iz hipofize.

Srednja vrijednost dobi uključenih bolesnika iznosila je 41,2 godine, a 84 % bile su žene. Prije uključivanja u ispitivanje, ukupno 87,7 % bolesnika podvrgnuto je kirurškom zahvatu, a 12,3 % bolesnika liječeno je radioterapijom prije početka ispitivanja. U povijesti bolesti uključenih bolesnika bili su zabilježeni sljedeći relevantni komorbiditeti: hipertenzija (61,6 %), pretilost (13,7 %), šećerna bolest (16,4 %) i osteoporoza (26,0 %). Medijan i srednje vrijednosti razina mUFC-a na početku iznosili su 340,3 nmol/24 h (2,5 x GGN) odnosno 431,7 nmol/24 h (3 x GGN).

Na početku ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2 : 1 u skupinu koja je primala 2 mg osilodrostata dvaput na dan ili skupinu koja je primala odgovarajući placebo; doza se mogla postupno povećavati u 3-tjednim intervalima do 20 mg dvaput na dan. Na kraju 12-tjednog dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja, svi bolesnici liječeni su nemaskiranim osilodrostatom. Početna doza iznosila je 2 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su tijekom dvostruko slijepo randomizirane, placebo kontrolirane faze od 12 tjedana primali dnevnu dozu < 2 mg dvaput na dan, nastavili su primati svoju zadnju dozu iz 1. razdoblja ispitivanja bez obzira na terapiju.

Primarni cilj ovog ispitivanja bio je usporediti udio bolesnika s potpunim odgovorom (mUFC ≤ GGN) na kraju 12-tjednog placebo kontroliranog razdoblja između bolesnika randomiziranih na osilodrostat i onih randomiziranih na placebo. Bolesnici koji su prekinuli randomizirano liječenje ili oni koji su prekinuli sudjelovanje tijekom placebo kontroliranog razdoblja u ispitivanju smatrali su se bolesnicima bez odgovora. Ključni sekundarni cilj bio je procijeniti udio bolesnika s potpunim odgovorom u bolesnika koji su primali osilodrostat u obje objedinjene skupine u 36. tjednu (mUFC ≤ GGN). Smanjenja doze i privremeni prekidi uzimanja doze zbog sigurnosnih razloga nisu utjecali na to da se bolesnici ubroje u one s potpunim odgovorom u pogledu ključne mjere sekundarnog ishoda.

Rezultati

U ispitivanju C2302 ispunjena je mjera primarnog ishoda djelotvornosti (udio bolesnika s potpunim odgovorom na kraju 12-tjednog placebo kontroliranog razdoblja).

Tablica 4 Rezultati za mjeru primarnog ishoda – ispitivanje faze III (C2302)

	Osilodrostat n = 48	Placebo n = 25	
Mjera primarnog ishoda: Stopa potpunih odgovora na kraju 12-tjednog placebom kontroliranog razdoblja (95 %-tni CI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Razlika u stopama odgovora (omjer izgleda): osilodrostat u odnosu na placebo	43,4 (7,1; 343,2) 2-strana p-vrijednost < 0,0001		
Mjere sekundarnih ishoda			Svi bolesnici N = 73
Ključna mjera sekundarnog ishoda: Udio bolesnika s potpunim odgovorom nakon 36-tjednog liječenja osilodrostatom u obje objedinjene skupine (95 %-tni CI)			59/73 (80,8 %) (69,9; 89,1)
mUFC: srednja vrijednost slobodnog kortizola u urinu; GGN: gornja granica normale; CI: interval pouzdanosti; odgovor: $mUFC \leq GGN$			

Sveukupno gledano, vrijednost mUFC-a dosljedno se smanjivala tijekom liječenja osilodrostatom. Medijan vrijednosti mUFC-a smanjio se u 12. tjednu u bolesnika liječenih osilodrostatom s početne vrijednosti od 342,2 nmol/24 h (2,5 x GGN) na 49,2 nmol/24 h (0,4 x GGN; promjena -83,6 % u odnosu na početnu vrijednost) dok se u bolesnika koji su primali placebo medijan vrijednosti mUFC-a povećao s početne vrijednosti od 297,6 nmol/24 h (2,2 x GGN) na 305,5 nmol/24 h (2,2 x GGN; promjena +4,5 % u odnosu na početnu vrijednost).

Medijan vremena do prve normalne vrijednosti mUFC-a, uz povećanje doze primjenjivano u ispitivanju, iznosio je 35 dana u bolesnika liječenih osilodrostatom.

Pri liječenju osilodrostatom pokazalo se poboljšanje u kliničkim kardiovaskularnim i metaboličkim parametrima (npr. glukoza natašte, sistolički krvni tlak, dijastolički krvni tlak, tjelesna težina i opseg struka) povezanima s Cushingovom bolesti. Poboljšanje tih parametara opaženo je već na kraju placebom kontroliranog razdoblja (12. tjedan) i održalo se tijekom razdoblja otvorenog liječenja (od 12. do 48. tjedna).

Tijekom placebom kontroliranog razdoblja, u skupini liječenoj osilodrostatom opažen je trend povećanog broja bolesnika s poboljšanjem u fizičkim obilježjima Cushingove bolesti u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Izuzeci su bili u domenama crvenila lica, strijama i atrofiji proksimalnih mišića.

Drugi uzroci Cushingova sindroma

Djelotvornost osilodrostata procjenjivana je i u 9 odraslih japanskih bolesnika s Cushingovim sindromom etiološki povezanim s drugim uzrocima (adenom nadbubrežne žlijezde, sindrom ektopičnog lučenja kortikotropina i makronodularna hiperplazija nadbubrežne žlijezde neovisna o ACTH-u; ispitivanje C1201). U 12. tjednu (mjera primarnog ishoda), potpuni odgovor ($mUFC \leq GGN$) opažen je u 6 bolesnika (66,7 %) a djelomični odgovor (smanjenje vrijednosti mUFC-a od najmanje 50 %) u jednog dodatnog bolesnika (11,1 %). Medijan prosječne doze primjenjivane u ispitivanju iznosio je 2,6 mg/dan (raspon: 1,3 – 7,5 mg/dan). Srednja vrijednost trajanja liječenja u ovom ispitivanju bila je 24 tjedna, a dugotrajna izloženost bila je ograničena.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja osilodrostata u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u indikaciji adrenokortikalne hiperfunkcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Osilodrostat je tvar visoke topljivosti i visoke permeabilnosti (BCS skupina 1). Brzo se apsorbira ($t_{\max} \sim 1$ h), a pretpostavlja se da je oralna apsorpcija u ljudi gotovo potpuna. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 2 dana.

Istodobna primjena s hranom nije utjecala na apsorpciju u klinički značajnoj mjeri. U ispitivanju zdravih dobrovoljaca ($n = 20$), primjena jednokratne doze od 30 mg osilodrostata uz obrok s visokim udjelom masti rezultirala je skromnim smanjenjem AUC-a za 11 % te C_{\max} za 21 %, dok je medijan t_{\max} odgođen s 1 na 2,5 sata.

U kliničkim ispitivanjima nije opažena klinički relevantna akumulacija. Omjer akumulacije od 1,3 procijenjen je za raspon doze od 2 do 30 mg.

Distribucija

Medijan prividnog volumena distribucije (V_z/F) osilodrostata iznosi približno 100 litara. Vežanje osilodrostata i njegovog glavnog metabolita M34.5 za proteine je nisko (manje od 40 %) i ne ovisi o koncentraciji. Omjer koncentracije osilodrostata u krvi u odnosu na plazmu iznosi 0,85.

Osilodrostat nije supstrat OATP1B1 ili OATP1B3 transporterata.

Biotransformacija

U ADME ispitivanju u ljudi kod zdravih ispitanika nakon primjene jednokratne doze od 50 mg [^{14}C]-osilodrostata, metabolizam se smatrao najvažnijim putem klirensa za osilodrostat, budući da je ~ 80 % doze izlučeno u obliku metabolita. Tri glavna metabolita u plazmi (M34.5, M16.5 i M24.9) predstavljala su redom 51 %, 9 % i 7 % doze. M34.5 i M24.9 imaju duži poluvijek od osilodrostata i očekuje se određena akumulacija kod doziranja dvaput na dan. Utvrđeno je da se smanjenje doprinosa osilodrostata AUC-u radioaktivnosti kroz vrijeme nakon primjene doze blisko podudara s odgovarajućim povećanjem doprinosa M34.5.

U urinu je opaženo trinaest metabolita, pri čemu su tri glavna metabolita bila M16.5 predstavljajući 17 % doze, M22 (glukuronid M34.5) za 13 % doze i M24.9 za 11 % doze. Stvaranje glavnog metabolita u urinu, M16.5 (izravni N-glukuronid), bilo je katalizirano putem UGT1A4, 2B7 i 2B10. Manje od 1 % doze izlučeno je u obliku M34.5 (dioksigenzirani osilodrostat) u urinu, ali 13 % doze identificirano je kao M22 (glukuronid M34.5). Stvaranje M34.5 nije bilo posredovano CYP-om.

Više CYP enzima i UDP glukuroniltransferaza doprinosi metabolizmu osilodrostata, a nijedan pojedinačni enzim ne doprinosi ukupnom klirensu više od 25 %. Glavni CYP enzimi koji su uključeni u metabolizam osilodrostata su CYP3A4, 2B6 i 2D6. Ukupni doprinos CYP-a iznosi 26 %, ukupni doprinos UGT-a iznosi 19 %, a utvrđeno je da metabolizam koji nije posredovan CYP-om i UGT-om doprinosi ~ 50 % ukupnog klirensa. Uz to, osilodrostat je pokazao visoku intrinzičnu permeabilnost, nizak omjer efluksa i skromni utjecaj inhibitora na omjer efluksa *in vitro*. To ukazuje na to da je potencijal za kliničke interakcije s drugim lijekovima uz istodobnu primjenu lijekova koji inhibiraju transportere ili pojedini CYP ili UGT enzim nizak.

In vitro podaci ukazuju na to da metaboliti ne doprinose farmakološkom učinku osilodrostata.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije osilodrostata iznosi otprilike 4 sata.

U ADME ispitivanju veći dio (91 %) radioaktivne doze osilodrostata eliminiran je urinom, dok je tek

neznatna količina eliminirana stolicom (1,6 % doze). Niski postotak doze eliminirane urinom u obliku nepromijenjenog osilodrostata (5,2 %) upućuje na to da je metabolizam glavni put klirensa u ljudi.

Linearnost/nelinearnost

Unutar raspona terapijskih doza, izloženost (AUC_{inf} i C_{max}) je rasla više nego proporcionalno u odnosu na dozu.

Interakcije s drugim lijekovima (vidjeti također dio 4.5)

In vitro podaci ukazuju da ni osilodrostata ni njegov glavni metabolit M34.5 ne inhibiraju sljedeće enzime i transportere u klinički relevantnim koncentracijama: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 i MATE2-K. S obzirom da izloženost M34.5 još nije utvrđena nakon ponavljano doziranja, klinički značaj rezultata *in vitro* interakcija među lijekovima za M34.5 nije poznat.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju faze I u 33 ispitanika s različitim stupnjevima funkcije jetre u kojem je korištena jednokratna doza od 30 mg osilodrostata, AUC_{inf} je bio 1,4 puta veći u kohorti s umjerenim (Child-Pugh B) i 2,7 puta veći u kohorti s teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre. C_{max} je bio 15 % niži u kohorti s umjerenim oštećenjem i 20 % niži u kohorti s teškim oštećenjem funkcije jetre. Terminalni poluvijek povećao se na 9,3 sati u kohorti s umjerenim oštećenjem i na 19,5 sati u kohorti s teškim oštećenjem funkcije jetre. Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A) nije u značajnoj mjeri utjecalo na izloženost. Stupanj oštećenja funkcije jetre nije utjecao na brzinu apsorpcije.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju faze I u 15 ispitanika s različitim stupnjevima bubrežne funkcije u kojem je korištena jednokratna doza od 30 mg osilodrostata, usporediva sistemska izloženost opažena je u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, završnim stadijem bolesti bubrega i normalnom bubrežnom funkcijom.

Rasna/etnička pripadnost i tjelesna težina

Relativna bioraspoloživost bila je otprilike 20 % viša u azijskih bolesnika u usporedbi s ostalim etničkim skupinama. Nije utvrđeno da je tjelesna težina glavna odrednica te razlike.

Dob i spol

Dob i spol nisu imali značajan utjecaj na izloženost osilodrostatu u odraslih bolesnika. Broj starijih bolesnika u kliničkim ispitivanjima bio je ograničen (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim na miševima, štakorima i psima, primarni ciljani organi bili su središnji živčani sustav, jetra, ženski reproduktivni organi i nadbubrežna žlijezda. NOAEL vrijednost za jetru, reproduktivne organe i nadbubrežnu žlijezdu u dugoročnim (26- i 39-tjednim) ispitivanjima bila je najmanje četiri puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC -a. U štakora, miševa i pasa opažene su reakcije vezane uz SŽS-u (agresija, preosjetljivost na dodir i povećana ili smanjena aktivnost). NOAEL vrijednost za SŽS bila je otprilike dva puta veća od slobodnog C_{max} u ljudi na temelju najosjetljivijih vrsta.

Kancerogenost i mutagenost

Ispitivanja genotoksičnosti provedena *in vitro* u bakterijskim sustavima te *in vitro* i *in vivo* u sustavima sisavaca uz metaboličku aktivaciju i bez nje ne ukazuju na relevantan rizik u ljudi. U ispitivanjima

kancerogenosti u štakora i miševa opažene su povećana incidencija hepatocelularnog adenoma/karcinoma (pri nižim dozama u mužjaka nego u ženki) te neoplastične promjene folikularnog adenoma/karcinoma štitnjače (samo u mužjaka štakora). Rezultati ispitivanja najvjerojatnije su specifični za glodavce i ne smatraju se relevantnim za ljude.

Plodnost i reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivnosti u kunića i štakora pokazala su embriotoksičnost, fetotoksičnost (povećane resorpcije i smanjenu vijabilnost fetusa, smanjene fetalne tjelesne težine, vanjske malformacije te visceralne i skeletne varijacije) i teratogenost pri dozama toksičnim za majku. NOAEL vrijednost bila je 10 puta veća od izloženosti u ljudi (AUC) u ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, te 8 do 73 puta veća od izloženosti u ljudi (AUC) u ispitivanju plodnosti štakora i ranog embrionalnog razvoja. NOAEL vrijednost kod majke i fetusa u ispitivanju embriofetalnog razvoja kunića bila je jednaka 0,6-struko izloženosti u ljudi (AUC).

Juvenilna toksičnost

Nalazi ispitivanja toksičnosti u juvenilnih štakora bili su uglavnom u skladu s onima opaženim u ispitivanjima odraslih štakora. Odgođeno spolno sazrijevanje primijećeno je pri većim dozama bez učinaka na ukupnu reproduktivnu sposobnost ili parametre nakon razdoblja oporavka od 6 tjedana. Nije bilo učinaka na rast dugih kostiju ili ponašanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
manitol
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk

Tableta od 1 mg

željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Tableta od 5 mg

željezov oksid, žuti (E172)

Tableta od 10 mg

željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blister koji sadrži 10 tableta.

Pakiranja sadrže 60 tableta (6 blistera koji sadrže po 10 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Isturisa 1 mg filmom obložene tablete

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmom obložene tablete

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmom obložene tablete

EU/1/19/1407/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. siječnja 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Isturisa 1 mg filmom obložene tablete
osilodrostat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg osilodrostata (u obliku osilodrostatfosfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1407/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Isturisa 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Isturisa 1 mg tablete
osilodrostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Isturisa 5 mg filmom obložene tablete
osilodrostat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg osilodrostata (u obliku osilodrostatfosfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1407/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Isturisa 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Isturisa 5 mg tablete
osilodrostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Isturisa 10 mg filmom obložene tablete
osilodrostat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg osilodrostata (u obliku osilodrostatfosfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1407/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Isturisa 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Isturisa 10 mg tablete
osilodrostat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Isturisa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Isturisa
3. Kako uzimati lijek Isturisa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Isturisa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Isturisa i za što se koristi

Što je Isturisa

Isturisa je lijek koji sadrži djelatnu tvar osilodrostat.

Za što se Isturisa koristi

Isturisa se koristi u odraslih osoba za liječenje endogenog Cushingovog sindroma, stanja u kojem tijelo proizvodi previše hormona koji se zove kortizol. Previše kortizola može dovesti do niza simptoma poput povećanja tjelesne težine (osobito u području struka), okruglog lica poput mjeseca, lakog nastanka modrica, neredovitih menstruacija, pojačane dlakavosti po tijelu i licu te opće slabosti, umora ili lošeg osjećanja.

Kako Isturisa djeluje

Isturisa blokira glavni enzim koji stvara kortizol u nadbubrežnim žlijezdama. Rezultat toga je smanjenje prekomjerne proizvodnje kortizola i poboljšanje simptoma endogenog Cushingovog sindroma.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Isturisa

Nemojte uzimati lijek Isturisa

- ako ste alergični na osilodrostat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Isturisa.

Ako se bilo što od navedenog u nastavku odnosi na Vas, obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Isturisa:

- ako imate srčani poremećaj ili poremećaj srčanog ritma, poput nepravilnih otkucaja srca, uključujući stanje koje se naziva sindrom produljenog QT-a (produljenje QT intervala).
- ako imate bolest jetre; Vaš liječnik će možda trebati promijeniti Vašu dozu lijeka Isturisa.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate dva ili više od sljedećih simptoma tijekom liječenja lijekom Isturisa. To može ukazivati na to da imate adrenalnu insuficijenciju (niske razine kortizola):

- slabost
- ošamućenost
- umor
- nedostatak apetita
- mučnina
- povraćanje

Pretrage prije i tijekom liječenja

Liječnik će obaviti pretrage Vaše krvi i/ili urina prije nego započnete liječenje i redovito će obavljati pretrage tijekom liječenja. To se radi da bi se uočila bilo kakva odstupanja u Vašim razinama magnezija, kalcija i kalija te da bi se izmjerile razine kortizola. Ovisno o nalazima, liječnik Vam može promijeniti dozu.

Ovaj lijek može imati neželjeni učinak (koji se naziva produljenje QT-a) na srčanu funkciju. Vaš će liječnik stoga provjeriti je li se ovaj učinak pojavio kod Vas tako što će napraviti elektrokardiogram (EKG) prije nego započnete liječenje te tijekom liječenja.

Ako je Vaš Cushingov sindrom uzrokovan benignim tumorom (koji se zove adenom) hipofize, Vaš liječnik može razmotriti prekidanje Vašeg liječenja ako slikovna pretraga hipofize pokaže da se adenom proširio u susjedne regije.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne preporučuje za bolesnike mlađe od 18 godina. To je zato što nema dovoljno podataka u takvih bolesnika.

Drugi lijekovi i Isturisa

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da navedete bilo koji od sljedećih lijekova:

- lijekovi koji mogu imati neželjeni učinak (koji se naziva produljenje QT-a) na srčanu funkciju. To uključuje lijekove korištene za abnormalan srčani ritam kao što je kinidin, sotalol i amiodaron; lijekove korištene za alergije (antihistaminike); antidepressive kao što su amitriptilin i druge lijekove za poremećaje mentalnog zdravlja (antipsihotike); antibiotike, uključujući sljedeće vrste: makrolide, fluorokinolone ili imidazole; i druge lijekove za Cushingovu bolest (pasireotid, ketokonazol)
- teofilin (koristi se za liječenje problema s disanjem) ili tizanidin (koristi se za liječenje boli u mišićima i grčeva u mišićima).

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek se ne smije koristiti tijekom trudnoće ili dojenja, osim ako Vam tako ne savjetuje liječnik. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontracepcija

Žene koje mogu zatrudnjati moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i najmanje jedan tjedan nakon zadnje doze. Upitajte svog liječnika o potrebi korištenja kontracepcije prije nego počnete uzimati lijek Isturisa.

Upravljanje vozilima i strojevima

Omaglica i umor mogu se javiti tijekom liječenja lijekom Isturisa. Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako primijetite ove simptome.

Isturisa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Isturisa

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena početna doza je dvije tablete od 1 mg dvaput na dan (dvije tablete otprilike svakih 12 sati). Za bolesnike azijskog podrijetla i bolesnike s bolešću jetre možda će biti potrebna smanjena početna doza (jedna tableta od 1 mg dvaput na dan).

Nakon početka liječenja liječnik bi Vam mogao promijeniti dozu. To će ovisiti o tome kako reagirate na liječenje. Najviša preporučena doza je 30 mg dvaput na dan.

Isturisa tablete uzimaju se kroz usta i mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Isturisa nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Isturisa nego što ste trebali i osjećate se loše (na primjer, ako osjećate slabost, ošamućenost, umor, mučninu ili ako morate povraćati), ili ako netko drugi zabunom uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku ili bolnici za savjet. Možda će biti potrebno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Isturisa

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Umjesto toga, pričekajte dok ne bude vrijeme za Vašu sljedeću dozu i uzmite je prema uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati lijek Isturisa

Nemojte prestati uzimati lijek Isturisa osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ako prekinete liječenje lijekom Isturisa, simptomi Vam se mogu vratiti.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Molimo Vas da posebno obratite pozornost na sljedeće:

- Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite srčani poremećaj ili poremećaj srčanog ritma, poput brzih i nepravilnih otkucaja srca, čak i dok odmarate, osjećaja lupanja srca, omaglice ili nesvjestice (to može biti znak stanja koje se naziva produljenje QT-a, nuspojave koja se može javiti u do 1 na 10 osoba).
- Odmah obavijestite svog liječnika ako imate dva ili više ovih simptoma: slabost, ošamućenost, umor, nedostatak apetita, mučnina, povraćanje. To može ukazivati na to da imate adrenalnu insuficijenciju (niske razine kortizola), nuspojavu koja se može javiti u više od 1 na 10 osoba. Adrenalna insuficijencija javlja se kad Isturisa prekomjerno smanjuje količinu kortizola. Postoji veća vjerojatnost da će se to dogoditi tijekom razdoblja povećanog stresa. Vaš liječnik će to ispraviti pomoću hormonalnog lijeka ili prilagođavanjem doze lijeka Isturisa.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- niske razine kortizola (zatajenje nadbubrežne žlijezde)
- povraćanje
- mučnina
- proljev
- bol u truhu
- umor
- nakupljanje tekućine koje dovodi do oticanja (edema), osobito gležnjeva
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga (povišene razine testosterona, povišene razine adrenokortikotropnog hormona, poznatog kao ACTH, niske razine kalija)
- smanjeni apetit
- omaglica

- ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- mialgija (bol u mišićima)
- artralgija (bol u zglobovima)
- glavobolja
- osip
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- pojačana dlakavost po licu ili tijelu (hirsutizam)
- akne.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- opće loše osjećanje (malaksalost)
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije
- nesvjestica (sinkopa)
- poremećena električna aktivnost srca koja utječe na njegov ritam.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Isturisa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Isturisa sadrži

- Djelatna tvar je osilodrostat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg osilodrostata, 5 mg osilodrostata ili 10 mg osilodrostata.
- Drugi sastojci su:
 - U jezgri tablete: mikrokristalična celuloza, manitol, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2., „Isturisa sadrži natrij“), magnezijev stearat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid.
 - U film ovojnici: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), željezovi oksidi (E172, vidjeti u nastavku), makrogol i talk.
 - Isturisa 1 mg filmom obložene tablete sadrže žuti željezov oksid i crveni željezov oksid.
 - Isturisa 5 mg filmom obložene tablete sadrže žuti željezov oksid.
 - Isturisa 10 mg filmom obložene tablete sadrže žuti željezov oksid, crveni željezov oksid i crni željezov oksid.

Kako Isturisa izgleda i sadržaj pakiranja

Isturisa je dostupna u pakiranjima koja sadrže 60 filmom obloženih tableta.

Tablete od 1 mg su blijedo žute, okrugle, bez ureza i s utisnutom oznakom „1“ s jedne strane.

Približan promjer iznosi 6,1 mm.

Tablete od 5 mg su žute, okrugle, bez ureza i s utisnutom oznakom „5“ s jedne strane. Približan promjer iznosi 7,1 mm.

Tablete od 10 mg su blijedo narančastosmeđe, okrugle, bez ureza i s utisnutom oznakom „10“ s jedne strane. Približan promjer iznosi 9,1 mm.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>