

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isturisa 1 mg potahované tablety
Isturisa 5 mg potahované tablety
Isturisa 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Isturisa 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje osilodrostatum 1 mg (jako osilodrostati phosphas).

Isturisa 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje osilodrostatum 5 mg (jako osilodrostati phosphas).

Isturisa 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje osilodrostatum 10 mg (jako osilodrostati phosphas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Isturisa 1 mg potahované tablety

Světle žluté, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, označené „1“ na jedné straně, o průměru přibližně 6,1 mm.

Isturisa 5 mg potahované tablety

Žluté, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, označené „5“ na jedné straně, o průměru přibližně 7,1 mm.

Isturisa 10 mg potahované tablety

Světle oranžovohnědé, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, označené „10“ na jedné straně, o průměru přibližně 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Isturisa je indikován k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a vedena lékařem se zkušenostmi v oboru endokrinologie nebo interní medicíny dostatečně vybaveného pro monitorování biochemické odpovědi, protože dávkování je nutné upravit podle léčebných potřeb pacienta na základě normalizace hladiny kortizolu.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka je 2 mg osilodrostatu dvakrát denně. Pacientům asijského původu je doporučeno užívat sníženou zahajovací dávku 1 mg dvakrát denně (viz bod 5.2).

Dávka může být postupně titrována (z počátku navýšení dávky o 1 nebo 2 mg) na základě individuální odpovědi a snášenlivosti, s cílem dosažení normálních hladin kortizolu. Je doporučeno monitorovat hladiny kortizolu (např. 24hodinový odpad volného kortizolu v moči, sérový/plazmatický kortizol) jednou za 1-2 týdny, dokud není dosaženo dostatečné klinické odpovědi. Poté lze zvážit méně časté monitorování, pokud je to klinicky indikované a pokud nejsou důvody pro další sledování (viz body 4.4 a 4.5). Ke zvýšení dávky nemá docházet častěji než jednou za 1-2 týdny a má se řídit výsledky stanovení kortizolu a individuální klinickou odpovědí.

Dávka osilodrostatu má být snížena nebo léčba dočasně přerušena, pokud hladiny kortizolu klesnou pod dolní hranici normálních hodnot, pokud dojde k náhlému poklesu hladin kortizolu na dolní hranici normálních hodnot, nebo když pacient vykazuje známky či příznaky svědčící pro hypokortikalismus (viz bod 4.4). V podávání přípravku Isturisa se může pokračovat sníženou dávkou po vymizení příznaků za předpokladu, že hladiny kortizolu jsou při nepřítomnosti substituce glukokortikoidy nad dolní hranici normálních hodnot. Léčba jiných možných nežádoucích účinků kdykoli v průběhu léčby může také vyžadovat snížení dávky nebo dočasné přerušování léčby.

Obvyklá udržovací dávka se v klinických studiích pohybovala mezi 2 až 7 mg dvakrát denně.

Maximální doporučená dávka přípravku Isturisa je 30 mg dvakrát denně.

Pokud dojde k vynechání dávky, má pacient užít následující plánovanou dávku, tato následující dávka nemá být zdvojnásobena.

Starší pacienti (≥65 let)

K dispozici nejsou žádné důkazy svědčící o nutnosti úpravy dávky u pacientů ve věku 65 let a starších. Nicméně, údaje o použití osilodrostatu v této populaci jsou omezené a přípravek Isturisa musí být používán v této věkové skupině s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin mají být hodnoty hladin volného kortizolu v moči (urinary free cortisol (UFC)) interpretovány s opatrností kvůli sníženému vylučování UFC. U těchto pacientů má být zváženo použití alternativní metody pro stanovení kortizolu.

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená zahajovací dávka 1 mg dvakrát denně. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) je doporučená zahajovací dávka 1 mg jednou denně večer s postupnou titrací na 1 mg dvakrát denně (viz bod 5.2).

Údaje o použití u pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené. U pacientů s poruchou funkce jater může být v průběhu titrace dávky zapotřebí častější sledování funkce nadledvin.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Isturisa u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Isturisa může být užíván s jídlem, nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypokortikalismus

Inhibice syntézy kortizolu osilodrostatem vedla k příhodám souvisejícím s hypokortikalismem jako je syndrom z vysazení kortizolu (symptomatické snížení hladin kortizolu, ale stále nad dolního hranici normálních hodnot) a adrenální insuficience (hladiny kortizolu leží pod hranici normálních hodnot).

Hladiny kortizolu mají být monitorovány v pravidelných intervalech (viz bod 4.2), protože hypokortikalismus a související příhody se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby. Dodatečné sledování se doporučuje zejména v podmínkách zvýšené potřeby kortizolu, jako je fyzický nebo psychický stres nebo během změn souběžné léčby, které mohou ovlivnit expozici osilodrostatu (viz bod 4.5). Je doporučeno používat laboratorní metody, které nevykazují přílišnou zkříženou reaktivitu s prekurzory kortizolu jako je 11-deoxykortizol, jehož hladiny mohou být v průběhu léčby osilodrostatem zvýšené.

Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky spojené s hypokortikalismem (např. nauzea, zvracení, únava, bolest břicha, ztráta chuti k jídlu a závratě). Symptomatictí pacienti mají být sledováni pro možný výskyt hypotenze, hyponatremie, hyperkalemie a/nebo hypoglykemie. Pokud existuje podezření na hypokortikalismus, je nutné změřit hladiny kortizolu a zvážit dočasné snížení dávky nebo přerušování léčby osilodrostatu. V případě potřeby má být zahájena substituční léčba kortikosteroidy. Po odeznění všech příznaků může být léčba přípravkem Isturisa znovu zahájena v nižší dávce a za předpokladu, že hladiny kortizolu jsou nad dolní hranici normálních hodnot a pacient nedostává substituční léčbu glukokortikoidy.

Prodloužení QTc intervalu

V podrobné QT studii byl osilodrostát spojen s prodloužením QT intervalu, závislém na dávce (průměrné maximum odhadovaného nárůstu QTcF o +5,3 ms při nejvyšší dávce 30 mg), což může způsobit srdeční arytmie (viz bod 5.1). V klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky s prodloužením QT intervalu a klinicky významnými nálezy na EKG.

Před zahájením léčby přípravkem Isturisa má být provedeno EKG vyšetření, další do jednoho týdne od začátku léčby, a dále dle klinické potřeby. Pokud QTc interval překročí hodnotu 480 ms před nebo v průběhu léčby, je doporučená kardiologická konzultace. Může být nutné dočasné snížení dávky nebo přerušování léčby.

Jakákoli hypokalemie, hypokalciemie nebo hypomagnesemie mají být vyřešeny před zahájením léčby přípravkem Isturisa a v průběhu léčby mají být pravidelně sledovány hladiny elektrolytů.

Přípravek Isturisa se má používat s opatrností a po pečlivém zvážení poměru prospěchu/rizika u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu jako jsou:

- vrozený syndrom dlouhého QT,
- významné kardiovaskulární onemocnění (včetně městnavého srdečního selhání, nedávno prodělaného infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, trvalé komorové tachykardie, pokročilé AV blokády a klinicky významných bradyarytmií), a

- současné užívání přípravků prodlužujících QT interval (viz bod 4.5).
Pokud je přípravek Isturisa používán u pacientů s těmito rizikovými faktory, doporučuje se častější EKG vyšetření.

Rostoucí kortikotropní nádor

U pacientů, u nichž se během léčby objeví MRI vyšetřením potvrzená invazivita kortikotropního nádoru, je nutné zvážit přerušení léčby osilodrostatem.

Současné použití se silnými inhibitory a induktory enzymů

Pokud jsou během léčby osilodrostatem zavedeny nebo vysazeny souběžně podávané léčivé přípravky, které silně inhibují nebo indukují více enzymů, doporučuje se opatrnost a pečlivější sledování (viz bod 4.5), protože mohou ovlivnit expozici osilodrostatu a může to mít za následek riziko nežádoucích účinků (v důsledku možného zvýšení expozice) nebo snížené účinnosti (v důsledku možného snížení expozice).

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Isturisa může způsobit poškození plodu. Před zahájením léčby přípravkem Isturisa u žen ve fertilním věku je nutné vyloučit těhotenství. Pacientky mají být poučeny o potenciaálním riziku pro plod a o nutnosti používat účinnou formu antikoncepce v průběhu léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné farmakodynamické interakce

Současné podávání osilodrostatu s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že ovlivňují QT interval, může vést k prodloužení QT intervalu u pacientů se známými poruchami srdečního rytmu (viz body 4.4 a 5.1). Při přechodu z jiných přípravků, o nichž je známo, že ovlivňují QT interval, jako je pasireotid nebo ketokonazol, má být zváženo washout období.

Vliv ostatních léčivých přípravků na farmakokinetiku osilodrostatu

Potenciál pro klinické lékové interakce (DDI) se souběžně podávanými léčivými přípravky, které inhibují transportéry nebo jednotlivé CYP nebo UGT enzymy, je nízký (viz bod 5.2).

Silné inhibitory enzymů

Během léčby osilodrostatem je nutná opatrnost při zavádění nebo vysazování souběžně podávaných léčivých přípravků, které silně inhibují více enzymů (viz bod 4.4).

Silné induktory enzymů

Během léčby osilodrostatem je nutná opatrnost při zavádění nebo vysazování souběžně podávaných léčivých přípravků, které silně indukují více enzymů (např. rifampicin) (viz bod 4.4).

Vliv osilodrostatu na farmakokinetiku ostatních léčivých přípravků

Protože osilodrostat a jeho hlavní metabolit M34.5 mohou inhibovat a/nebo indukovat více enzymů a transportérů, doporučuje se obecně opatrnost při současném podávání osilodrostatu s citlivými enzymovými substráty nebo transportéry s úzkým terapeutickým indexem. Dostupné údaje o interakcích jsou shrnuty níže (viz také bod 5.2).

Klinické studie

Ve studii se zdravými dobrovolníky (n = 20) s použitím jedné dávky 50 mg osilodrostatu a kombinace testovaných léků byl osilodrostat považován za mírný inhibitor CYP2D6 a CYP3A4/5, mírný až

střední inhibitor CYP2C19 a střední inhibitor CYP1A2.

- CYP2D6 - poměr geometrických průměrů AUC 1,5 pro dextromethorfan (substrát CYP2D6) při podání s osilodrostatem v porovnání se samostatným podáním.
- CYP3A4 - poměr geometrických průměrů AUC 1,5 pro midazolam (substrát CYP3A4) při podání s osilodrostatem v porovnání se samostatným podáním.
- CYP2C19 - poměr geometrických průměrů AUC 1,9 pro omeprazol (substrát CYP2C19) při podání s osilodrostatem v porovnání se samostatným podáním. Byl však pozorován *in vitro* signál časově závislé inhibice, takže výsledek po opakovaném dávkování není jasný. Při souběžném podávání s citlivými substráty CYP2C19 s úzkým terapeutickým indexem má být osilodrostát používán s opatrností.
- CYP1A2 - poměr geometrických průměrů AUC 2,5 pro kofein (substrát CYP1A2), při podání s osilodrostatem v porovnání se samostatným podáním. Byl však pozorován *in vitro* signál indukce CYP1A2, takže výsledek po opakovaném podání není jasný. Při souběžném podávání s citlivými substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem, jako je theofylin a tizanidin, má být osilodrostát používán s opatrností.

Ve studii se zdravými dobrovolníky (n=24) neměl osilodrostát (30 mg dvakrát denně po dobu 7 dní před současným podáváním kombinované perorální antikoncepce obsahující 0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu a s pokračováním dalších 5 dní) klinicky významný vliv na AUC a C_{max} ethinylestradiolu (poměr geometrických průměrů: 1,03, respektive 0,88) a AUC levonorgestrelu (poměr geometrických průměrů: 1,02). C_{max} levonorgestrelu mírně klesla pod přijatelný rozsah bioekvivalence (poměr geometrických průměrů: 0,86; 90% interval spolehlivosti: 0,737-1,00. Vliv delší indukční periody a interakce s jinými perorálními kontraceptivy nebyly studovány (viz také body 4.4 a 4.6).

Údaje in vitro

Údaje *in vitro* pro osilodrostát a jeho hlavní metabolit M34.5 naznačují potenciál pro inhibici a indukci CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5 a potenciál pro na čas závislou inhibici CYP2C19 a inhibiční potenciál pro CYP2E1 and UGT1A1. Nelze vyloučit, že osilodrostát může ovlivnit expozici citlivých substrátů pro tyto enzymy.

Údaje *in vitro* pro osilodrostát a jeho hlavní metabolit M34.5 naznačují inhibiční potenciál pro OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 a MATE1. Nelze vyloučit, že osilodrostát může ovlivnit expozici citlivých substrátů pro transportéry.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Na základě preklinických údajů bylo zjištěno, že osilodrostát může způsobit poškození plodu, pokud je podán těhotné ženě. Před zahájením léčby se doporučuje provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě alespoň 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. V případě použití jiných hormonálních kontraceptiv než je kombinace ethinylestradiolu a levonorgestrelu se doporučuje další bariérová metoda antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání osilodrostátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. (viz bod 5.3). Přípravek Isturisa se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nemá používat.

Kojení

Není známo, zda se osilodrostát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby přípravkem Isturisa přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu osilodrostatu na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech ukázaly vliv na menstruační cyklus a sníženou fertilitu samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Isturisa má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko vzniku závratě a únavy (viz bod 4.8) a mají být poučeni, aby v případě výskytu těchto příznaků neřídili ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky, pozorované v pivotní studii fáze III s osilodrostatem, byly adrenální insuficience (51 %), únava (44 %), edém (21 %), zvracení (22 %), nauzea (42 %) a bolest hlavy (34 %).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojovaným s užíváním osilodrostatu je adrenální insuficience (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA. V rámci jednotlivých tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny dle frekvence s tím, že nejčastější jsou uvedeny jako první. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uváděny sestupně dle závažnosti. Ke klasifikaci frekvence byla použita následující konvence (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek*
Endokrinní poruchy	Velmi časté	Adrenální insuficience
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypokalemie, snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať, bolest hlavy
	Časté	Synkopa
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení, nauzea, průjem, bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka
	Časté	Hirsutismus**, akné**
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, edém
	Časté	Malátnost
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení hladin testosteronu v krvi**, zvýšení hladin kortikotropinu v krvi
	Časté	Prodloužení QT intervalu, zvýšení hladin aminotransferáz*
* Některé termíny představují skupinový termín pro dva a více nežádoucích účinků (dle terminologie MedDRA), které jsou považovány za klinicky obdobné. Adrenální insuficience zahrnuje termíny deficit glukokortikoidů, akutní insuficience kůry nadledvin, syndrom z vysazení steroidů, snížený volný kortizol v moči, snížený kortizol.		
** Frekvence „velmi časté“ u pacientek.		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Inhibice CYP11B1 osilodrostatem je spojena s akumulací prekurzorů adrenálních steroidů a zvýšením hladiny testosteronu. V klinické studii s osilodrostatem vzrostla průměrná hladina testosteronu u pacientek z horní hladiny normálních hodnot před začátkem léčby nad horní hranici normálních hodnot. Po přerušení léčby došlo k návratu na původní hladinu. Zvýšená hladina testosteronu byla u podskupiny pacientů spojena se vznikem mírné až středně závažné formy hirsutismu nebo akné.

U některých pacientů s Cushingovou chorobou léčených osilodrostatem v klinických studiích byly pozorovány hodnoty ACTH nad 10násobkem horní hranice normálních hodnot (viz bod 5.1) a mohou být spojeny s hodnotami kortizolu pod dolní hranici normálních hodnot.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování může způsobit závažný hypokortikalismus. Znamky a příznaky spojené s hypokortikalismem zahrnují nauzeu, zvracení, únavu, nízký krevní tlak, bolest břicha, ztrátu chuti k jídlu, závrať a synkopy.

V případě podezření na předávkování má být léčba přípravkem Isturisa přerušena, mají být zkontrolovány hladiny kortizolu, a v případě potřeby zahájena suplementace kortikosteroidy. Může být nutné pečlivé sledování pacienta včetně monitorování QT intervalu, krevního tlaku, hladiny glukózy a rovnováhy tekutin a elektrolytů, dokud se stav pacienta nestabilizuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikortikosteroidy, ATC kód: H02CA02

Mechanismus účinku

Osilodrostát je inhibitor syntézy kortizolu. Silně inhibuje 11 β -hydroxylázu (CYP11B1), enzym zodpovědný za poslední stupeň biosyntézy kortizolu v nadledvinách.

Inhibice CYP11B1 je spojena s akumulací prekurzorů jako 11-deoxykortizol a urychlením biosyntézy steroidů v kůře nadledvin včetně androgenů. Pokles plazmatických hladin kortizolu u Cushingovy choroby stimuluje negativní zpětnou vazbu sekreci ACTH, která urychluje biosyntézu steroidů (viz bod 4.8).

Farmakodynamické účinky

V podrobné QT studii (n=86 zdravých dobrovolníků - muži i ženy) s osilodrostátem byly maximální rozdíly v délce intervalu QTcF 1,73 ms (90% CI: 0,15; 3,31) mezi placebem a 10mg dávkou a 25,38 ms (90% CI: 23,53; 27,22) mezi placebem a supratherapeutickou dávkou 150 mg. Na základě interpolace těchto výsledků je odhadované maximální prodloužení pro nejvyšší terapeutickou dávku 30 mg +5,3 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost osilodrostátu u pacientů s Cushingovou chorobou byly stanoveny v prospektivní studii fáze III (studie C2301) s designem randomizovaného výběru. Studie se skládala z 26týdenního otevřeného, jednoramenného období léčby osilodrostátem, po kterém následovalo 8týdenní randomizované vysazení léčby, ve kterém byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 buď do skupiny užívající osilodrostát, nebo do skupiny užívající placebo, následované otevřenou fází léčby osilodrostátem.

Kritéria způsobilosti zahrnovala Cushingovu chorobu (s potvrzeným nadbytkem adrenokortikotropního hormonu hypofyzárního původu) a průměrnou hodnotu volného kortizolu v moči (mUFC, získanou před zařazením ze tří 24hodinových sběrů moči) větší než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN).

Do studie bylo celkem zařazeno 137 dospělých pacientů. Průměrný věk byl 41,2 let a většina pacientů byla ženského pohlaví (77 %). Sedm pacientů bylo ve věku 65 let a starší. 88 % pacientů podstoupilo před zahájením studie operaci hypofýzy a 75 % pacientů medikamentózní léčbu. Průměr a medián výchozích hladin mUFC byl 1006,0 nmol/24 h a 476,4 nmol/24 h (ULN: 138 nmol/24 h). Komorbiditami na začátku studie zahrnovaly hypertenzi (67,9 % pacientů), obezitu (29,9 %), diabetes mellitus (21,9 %) a osteoporózu (27,7 %).

Pacienti dostali zahajovací dávku 2 mg osilodrostátu dvakrát denně; dávka mohla být titrována v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti v průběhu prvních 12 týdnů. Pacienti bez dalšího navýšení dávky v následujících 12 týdnech a s hodnotou mUFC \leq ULN ve 24. týdnu byli ve 26. týdnu randomizováni v poměru 1:1, kde jedna skupina dostávala osilodrostát a druhá odpovídající placebo po dobu 8 týdnů (dvojitě zaslepený randomizovaný design vysazení), následovala otevřená fáze léčby osilodrostátem do ukončení studie. V týdnu 26 bylo randomizováno 71 pacientů v poměru 1:1, 36 pacientů pokračovalo v léčbě osilodrostátem a 35 pacientů přešlo na placebo. Pacienti, kteří nebyli způsobilí k randomizaci v týdnu 24 (n=47), pokračovali v otevřené fázi léčby osilodrostátem.

Primárním cílem studie bylo porovnání podílu pacientů s úplnou klinickou odpovědí v týdnu 34 (konec 8týdenního období randomizovaného vysazení) ve skupině pokračující v aktivní léčbě a

skupině, která přešla na placebo. Primárním cílovým parametrem byla úplná odpověď definovaná jako hodnota mUFC \leq ULN v týdnu 34. Pacienti, jimž byla dávka osilodrostatu navýšena v průběhu období randomizovaného vysazení, nebo kteří přerušili randomizovanou léčbu, byli považováni za pacienty bez klinické odpovědi. Klíčový sekundární cílový parametr byl výskyt úplné odpovědi v týdnu 24. Pacienti, jimž byla dávka navýšena mezi týdny 12 až 24 a pacienti, kteří neměli validní stanovení mUFC v týdnu 24, byli pro stanovení klíčového sekundárního cílového parametru označeni jako pacienti bez klinické odpovědi.

Studie splnila svůj primární a klíčový sekundární cílový parametr (viz tabulka 2).

Medián hladin mUFC klesl na 62,5 nmol/24 h (-84,1 % změna od výchozí hladiny, n=125) v týdnu 12, 75,5 nmol/24 h (-82,3 %, n=125) v týdnu 24 a 63,3 nmol/24 h (-87,9 %, n=108) v týdnu 48.

Tabulka 2 Klíčové výsledky: studie fáze III u pacientů s Cushingovou chorobou (studie C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Primární cílový parametr: Podíl pacientů s klinickou odpovědí na konci období randomizovaného vysazení (týden 34) n (%) (95% CI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Poměr rizik: osilodrostat vs. placebo	13,7 (3,7; 53,4) oboustranná p-hodnota <0,001		
Sekundární cílové parametry			Všichni pacienti n=137
Klíčový sekundární cílový parametr: počet pacientů s mUFC \leq ULN v týdnu 24 a bez navýšení dávky po týdnu 12 (95% CI)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Míra úplných odpovědí (mUFC \leq ULN) v týdnu 48			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Medián hodnoty mUFC a procentuální změna v týdnu 48			63,3 nmol/24 h (-87,9 %)
mUFC: střední hodnota volného kortizolu v moči; ULN: horní hranice normálu; CI: interval spolehlivosti; odpověď: mUFC \leq ULN.			

Zlepšení bylo pozorováno u kardiovaskulárních a metabolických parametrů (tabulka 3) a 85,6 % pacientů s dostupnými výsledky prokázalo zlepšení alespoň jednoho příznaku Cushingovy choroby v týdnu 48.

Tabulka 3 Kardiovaskulární a metabolické parametry

	Výchozí hodnota	Týden 24	Týden 48
Systolický krevní tlak (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Diastolický krevní tlak (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Tělesná hmotnost (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Obvod pasu (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Léčba osilodrostatem také vedla ke zlepšení výsledků hlášených pacientem. Bylo pozorované zlepšení z výchozích hodnot nad stanovený minimální významný rozdíl (minimal important difference MID) u kvality života pacientů (Cushing QoL – celkové skóre, Physical Problems subscale and Psychosocial Issues subscale) i v hodnocení EQ-5D Utility index a BDI-II (deprese). Průměrné celkové skóre Cushing QoL se zlepšilo z výchozí hodnoty 42,2 na 58,3 (+14,1; +52,4 % změna oproti výchozí hodnotě) v týdnu 48.

Účinnost osilodrostatu byla také posuzována ve studii C1201 u devíti dospělých japonských pacientů s Cushingovým syndromem bez příčiny v hypofýze. Do studie byli zařazeni pacienti s adrenálním

adenomem (n=5), syndromem ektopické sekrece kortikotropního hormonu (n=3) a s ACTH independentní makronodulární adrenální hyperplazií (n=1). Studie se skládala z 12týdenního období titrace (zahajovací dávka 2 mg dvakrát denně), 36týdenního udržovacího období a volitelně dlouhého období prodloužení léčby. V týdnu 12 (primární cílový parametr) byla úplná odpověď (mUFC ≤ULN) pozorována u 6 pacientů (66,7 %) a částečná odpověď (pokles mUFC alespoň o 50 %) u dalšího jednoho pacienta (11,1 %). Medián průměrných dávek použitých ve studii byl 2,6 mg/den (rozsah 1,3-7,5 mg/den). Průměrná doba léčby v této studii byla 24 týdnů a dlouhodobá expozice byla omezená.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Isturisa u všech podskupin pediatrické populace s hyperfunkcí kůry nadledvin (informace o použití v pediatrické populaci viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Osilodrostat je vysoce rozpustná, vysoce permeabilní látka (BCS třída 1). Rychle se vstřebává (t_{max} ~1 h) a perorální absorpce u lidí je téměř úplná. Rovnovážného stavu je dosaženo do druhého dne.

Podání společně s jídlem nemá vliv na absorpci v klinicky významném rozsahu. Ve studii zdravých dobrovolníků (n=20) vedlo podání jedné 30mg dávky osilodrostatu společně s jídlem s vysokým obsahem tuku k mírnému snížení AUC o 11 % a C_{max} o 21 %, medián t_{max} byl zpožděný z 1 na 2,5 hodiny.

V klinických studiích nebyla pozorována žádná klinicky relevantní akumulace. Akumulační poměr pro rozmezí dávek 2 až 30 mg byl odhadnut na 1,3.

Distribuce

Medián zdánlivého distribučního objemu (V_z/F) osilodrostatu je přibližně 100 litrů. Vazba osilodrostatu a jeho hlavního metabolitu na plazmatické bílkoviny je nízká (méně než 40 %) a nezávislá na koncentraci. Poměr koncentrací osilodrostatu mezi krevními buňkami a plazmou je 0,85.

Osilodrostat není substrátem pro transportéry OATP1B1 nebo OATP1B3.

Biotransformace

Ve studii ADME u zdravých dobrovolníků bylo po podání jedné 50mg dávky [^{14}C]-osilodrostatu zjištěno, že nejpodstatnější způsob clearance osilodrostatu je metabolismus, jelikož ~80 % z podané dávky bylo vyloučeno ve formě metabolitů. Tři hlavní metabolity v plazmě (M34.5, M16.5 a M24.9) představovaly 51 %, respektive 9 % a 7 % dávky. Jak M34.5, tak M24.9 mají delší poločasy než osilodrostat a při dávkování dvakrát denně se očekává určitá akumulace. Bylo zjištěno, že pokles radioaktivity AUC v čase po podání dávky způsobené osilodrostatem se těsně shoduje s odpovídajícím zvýšením radioaktivity způsobené M34.5.

V moči bylo stanoven detekováno třináct metabolitů, přičemž tři hlavní metabolity byly M16.5, M22 (glukuronid M34.5) a M24.9 se 17 %, respektive 13 % a 11 % dávky. Tvorba hlavního metabolitu M16.5 v moči (přímý N glukuronid) byla katalyzována UGT1A4, 2B7 a 2B10. Méně než 1 % dávky bylo vyloučeno jako M34.5 (dioxygovaný osilodrostat) močí, ale 13 % dávky bylo identifikováno jako M22 (M34.5 glukuronid). Tvorba M34.5 nebyla zprostředkována CYP.

K metabolismu osilodrostatu přispívá více CYP enzymů a UDP glukuronosyltransferáz a žádný jednotlivý enzym nepřispívá k celkové clearanci více než 25 %. Hlavní enzymy CYP podílející se na metabolismu osilodrostatu jsou CYP3A4, 2B6 a 2D6. Podíl všech CYP je 26 %, podíl všech UGT je

19 % a ukázalo se, že podíl metabolismus zprostředkovaný non-CYP a non-UGT přispívá k ~ 50 % celkové přeměny. Navíc osilodrostat vykazoval vysokou vnitřní permeabilitu, nízký poměr efluxu a mírný dopad inhibitorů na poměr efluxu *in vitro*. To naznačuje, že potenciál pro klinické lékové interakce (DDI) u současně podávaných léčivých přípravků, které inhibují transportéry nebo jednotlivé enzymy CYP nebo UGT, je nízký.

In vitro údaje naznačují, že metabolity k farmakologickému účinku osilodrostatu nepřispívají.

Eliminace

Poločas eliminace osilodrostatu je přibližně 4 hodiny.

Ve studii ADME byla většina (91 %) radioaktivní dávky osilodrostatu vyloučena močí, pouze malé množství (1,6 %) bylo vyloučeno stolicí. Nízké procento dávky vyloučené močí ve formě nezměněného osilodrostatu potvrzuje, že metabolismus je hlavní způsob clearance osilodrostatu u lidí.

Linearita/nelinearita

Expozice (AUC_{inf} a C_{max}) vzrostla více než úměrně dávce v rozmezí terapeutických dávek.

Lékové interakce (viz též bod 4.5)

Údaje *in vitro* ukazují, že ani osilodrostat ani jeho hlavní metabolit M34.5 neinhibují následující enzymy a transportéry v klinicky relevantních koncentracích: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 a MATE2-K. Protože expozice M34.5 nebyla po opakovaném dávkování ještě stanovena, není klinický význam výsledků lékové interakce léku *in vitro* pro M34.5 známý.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Ve studii fáze I s 33 subjekty s rozdílným stupněm poruchy funkce jater byla při použití jedné dávky 30 mg osilodrostatu AUC_{inf} 1,4krát vyšší v kohortě subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a 2,7krát vyšší v kohortě subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). C_{max} byla o 15 % nižší v kohortě subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater a o 20 % nižší v kohortě subjektů s těžkou poruchou funkce jater. Terminální poločas se zvýšil na 9,3 hodiny, resp. 19,5 hodiny v kohortě se středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce jater. Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh A) neměla významný vliv na expozici. Rychlost absorpce nebyla ovlivněna stupněm poruchy funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Ve studii fáze I u 15 subjektů s různým stupněm poruchy funkce ledvin s podáním jedné dávky 30 mg osilodrostatu byla u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin, v konečném stádiu onemocnění ledvin a normální funkcí ledvin pozorována srovnatelná systémová expozice.

Rasa/etnický původ a tělesná hmotnost

Relativní biologická dostupnost byla o přibližně 20 % větší u pacientů asijského původu v porovnání s ostatními etniky. Nebylo prokázáno, že by tělesná hmotnost byla hlavním faktorem tohoto rozdílu.

Věk nebo pohlaví

Věk nebo pohlaví nemají žádný významný vliv na expozici osilodrostatu u dospělých pacientů. Počet starších pacientů byl v klinických studiích omezený (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita při opakované dávce

V toxikologických studiích s opakovanými dávkami provedených na myších, potkanech a psech byly primárními cílovými orgány centrální nervový systém, játra, samičí reprodukční orgány a nadledviny. Dávka, při níž nebyl zjištěn nežádoucí účinek (NOAEL, no observed adverse effect level) pro játra, reprodukční orgány a nadledviny byla při dlouhodobé studii (26 a 39 týdnů) rovna nejméně 4násobku hodnoty klinické dávky podle AUC. U potkanů, myší a psů byly zaznamenány nálezy související s CNS (agrese, hypersenzitivita na dotek a zvýšená nebo snížená aktivita). NOAEL pro účinky na CNS byla u nejcitlivějších druhů přibližně 2násobná v porovnání s C_{max} u člověka.

Karcinogenita a mutagenita

Testy genotoxicity prováděné *in vitro* v bakteriálních systémech a *in vitro* a *in vivo* v savčích systémech s i bez metabolické aktivace nenaznačují významné riziko u lidí. V testech karcinogenity u potkanů a myší byl pozorován zvýšený výskyt hepatocelulárního adenomu/karcinomu (v nižší míře u samců než u samic) a neoplastické změny folikulárního adenomu/karcinomu štítné žlázy (u potkaních samic). Tyto nálezy jsou pravděpodobně specifické pro hlodavce a nepovažují se za relevantní pro člověka.

Fertilita a reprodukční toxicita

Studie reprodukční toxicity u králíků a potkanů prokázaly embryotoxicitu, fetotoxicitu (zvýšenou resorpci a sníženou životaschopnost plodu, sníženou porodní váhu plodu, externí malformace a viscerální a skeletální změny) a teratogenitu v dávkách toxických pro matku. NOAEL byla 10násobek hodnoty klinické dávky (AUC) ve studii pre a postnatálního vývoje a 8 - 73násobek hodnoty klinické dávky (AUC) ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů. Hladina NOAEL u samice a plodu králíků byla ve studii embryofetálního vývoje 0,6násobkem expozice člověka (AUC).

Juvenilní toxicita

Výsledky studií toxicity u juvenilních potkanů byly do značné míry konzistentní s výsledky, získanými ve studiích s dospělými potkany. Při vysokých dávkách bylo pozorováno opožděné sexuální zrání, po 6týdenním přerušení léčby nebyl pozorován žádný vliv na reprodukční parametry. Nebyl pozorován vliv na růst dlouhých kostí nebo vývoj chování.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Mannitol
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek

1mg tableta

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

5mg tableta

Žlutý oxid železitý (E 172)

10mg tableta

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry po 10 tabletách.

Balení obsahuje 60 tablet (6 blistrů po 10 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases

Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Isturisa 1 mg potahované tablety

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg potahované tablety

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg potahované tablety

EU/1/19/1407/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

9. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV

Isturisa 1 mg potahované tablety
osilodrostatum

2. OBSAH LÉČIVÉ IÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje osilodrostatum 1 mg (jako osilodrostatu phosphas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTY/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1407/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Isturisa 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isturisa 1 mg tablety
osilodrostatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV

Isturisa 5 mg potahované tablety
osilodrostatum

2. OBSAH LÉČIVÉ IÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje osilodrostatum 5 mg (jako osilodrostatu phosphas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTY/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1407/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Isturisa 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isturisa 5 mg tablety
osilodrostatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV

Isturisa 10 mg potahované tablety
osilodrostatum

2. OBSAH LÉČIVÉ IÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje osilodrostatum 10 mg (jako osilodrostatu phosphas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTY/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1407/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Isturisa 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isturisa 10 mg tablety
osilodrostatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Isturisa 1 mg potahované tablety Isturisa 5 mg potahované tablety Isturisa 10 mg potahované tablety osilodrostatum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Isturisa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isturisa užívat
3. Jak se přípravek Isturisa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Isturisa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Isturisa a k čemu se používá

Co je přípravek Isturisa

Přípravek Isturisa je lék obsahující léčivou látku osilodrostat.

K čemu se přípravek Isturisa používá

Přípravek Isturisa se používá k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých pacientů, což je stav, kdy tělo produkuje příliš mnoho hormonu nazývaného kortizol. Nadměrná tvorba kortizolu může vést k řadě příznaků jako je nárůst tělesné hmotnosti (zvláště v oblasti břicha), měsícovitý tvar obličeje, snadná tvorba modřin, nepravidelná menstruace, nadměrné ochlupení těla a obličeje, pocit slabosti, únavy a nevěle.

Jak přípravek Isturisa působí

Přípravek Isturisa blokuje hlavní enzym, který se podílí na tvorbě kortizolu v kůře nadledvin. To vede ke snížení nadměrné tvorby kortizolu a zlepšení příznaků endogenního Cushingova syndromu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Isturisa užívat

Neužívejte přípravek Isturisa

- jestliže jste alergický(á) na osilodrostat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Isturisa se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

Jestliže se Vás cokoliv z níže uvedeného týká, oznamte to svému lékaři, dříve, než začnete užívat

přípravek Isturisa:

- jestliže máte srdeční poruchu nebo poruchu srdečního rytmu, jako je nepravidelný srdeční tep, včetně stavu zvaného prodloužení QT intervalu.
- jestliže máte problémy s játry, lékař Vám může změnit dávku přípravku Isturisa.

Okamžitě kontaktujte lékaře pokud se u Vás během léčby přípravkem Isturisa objeví kombinace dvou nebo více z následujících příznaků. Může to ukazovat na nedostatečnou funkci nadledvin (nízké hladiny kortizolu):

- slabost
- závrať
- únava
- ztráta chuti k jídlu
- nauzea (pocit na zvracení)
- zvracení

Testy před a během léčby přípravkem Isturisa

Lékař Vám před zahájením léčby a pravidelně během léčby bude kontrolovat Vaši krev a/nebo moč. To je proto, aby se zjistily případné abnormality v hladinách hořčíku, vápníku a draslíku a také měřily hladiny kortizolu. V závislosti na výsledcích Vám lékař může upravit dávku.

Tento přípravek může mít nežádoucí účinek na funkci srdce (nazývaný prodloužení QT intervalu). Lékař proto bude tento účinek sledovat s pomocí elektrokardiogramů (EKG) provedených před zahájením léčby a během léčby.

Pokud je Cushingův syndrom způsoben benigním nádorem hypofýzy (nazývaným adenom), může lékař zvážit zastavení léčby, pokud vyšetření hypofýzy ukáže, že se adenom rozšířil do sousedních oblastí.

Děti a dospívající

Tento lék není určen pro pacienty mladší 18 let. U těchto pacientů není k dispozici dostatek údajů.

Další léčivé přípravky a přípravek Isturisa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Je zvláště důležité, abyste zmínili především tyto přípravky:

- přípravky, které mohou mít nežádoucí účinek na funkci srdce (nazývaný prodloužení QT intervalu). Patří sem léky používané k léčbě nepravidelného srdečního rytmu, jako je chinidin, sotalol a amiodaron; přípravku používané k léčbě alergie (antihistaminika); antidepresiva (k léčbě deprese), jako je amitriptylin a přípravku k léčbě duševních poruch (antipsychotika); antibiotika (k léčbě infekcí), včetně následujících typů: makrolidy, fluorochinolony nebo imidazol; a další přípravky k léčbě Cushingovy nemoci (pasireotid, ketokonazol).
- teofylin (užívaný při dýchacích potížích), tizanidin (užívaný k léčbě svalové bolesti nebo křečí)

Těhotenství a kojení

Tento lék nemá být používán během těhotenství nebo v období kojení, pokud Vám to ovšem lékař výslovně nedoporučí. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Antikoncepce

Ženy v plodném věku mají během léčby a alespoň jeden týden po poslední dávce používat spolehlivou formu antikoncepce. Poradte se se svým lékařem o nutnosti používání antikoncepce dříve, než začnete užívat přípravek Isturisa.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Isturisa se mohou objevit závratě a únava. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, neřidte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Isturisa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá zahajovací dávka jsou dvě 1mg tablety dvakrát denně (přibližně každých 12 hodin). Pacienti asijského původu a pacienti s onemocněním jater mohou vyžadovat nižší počáteční dávku (jedna 1mg tableta dvakrát denně).

Po zahájení léčby Vám lékař může změnit dávku. To závisí na tom, jak budete na léčbu reagovat. Maximální doporučená dávka je 30 mg dvakrát denně.

Tablety přípravku Isturisa se užívají ústy a mohou být užívány s jídlem, nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Isturisa než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Isturisa než jste měl(a) a necítíte se dobře (např. se cítíte slabý(á), unavený(á), máte závratě, je Vám špatně nebo musíte zvracet), nebo pokud někdo jiný omylem užil tento přípravek, okamžitě kontaktujte lékaře nebo nemocnici. Může být nutná lékařská pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Isturisa

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Místo toho počkejte, až bude čas na další dávku, a vezměte si ji v naplánovaném čase.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Isturisa

Nepřestávejte užívat přípravek Isturisa bez předchozí rady s Vaším lékařem. Příznaky onemocnění se mohou po ukončení léčby opět vrátit.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Následujícím stavům prosím věnujte zvláštní pozornost:

- Okamžitě kontaktujte lékaře, jestliže se u Vás objeví srdeční porucha nebo porucha srdečního rytmu, jako je rychlý a nepravidelný tep, i když jste v klidu, bušení srdce, ztráta vědomí nebo mdloby (to může být známka stavu nazývaného prodloužení QT intervalu, nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 osobu z 10).
- Okamžitě kontaktujte lékaře, pokud se u Vás během léčby přípravkem Isturisa objeví dva nebo více z následujících příznaků: slabost, závratě, únava, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, zvracení. Může to ukazovat na nedostatečnou funkci nadledvin (nízké hladiny kortizolu, nežádoucí účinek, který může postihnout více než 1 osobu z 10). Nedostatečná funkce nadledvin se objeví, když přípravek Isturisa příliš sníží množství kortizolu. Je pravděpodobnější, že k tomu dojde během období zvýšeného stresu. Lékař může tento stav upravit hormonální léčbou nebo úpravou dávky přípravku Isturisa.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvracení
- nauzea (pocit na zvracení)
- průjem
- bolest břicha
- únava
- zadržování vody vedoucí k otokům, převážně v oblasti kotníků
- abnormální výsledky krevních testů (zvýšené hladiny testosteronu, zvýšené hladiny adrenokortikotropního hormonu [ACTH], nízké hladiny draslíku)

- snížená chuť k jídlu
- závrať
- myalgie (bolest svalů)
- artralgie (bolest kloubů)
- bolest hlavy
- vyrážka
- nízký krevní tlak (hypotenze)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zrychlený tlukot srdce (tachykardie)
- celkový pocit nepohody a nevěle
- abnormální výsledky jaterních funkcí
- mdloba
- nadměrné ochlupení těla nebo obličeje (hirsutismus)
- akné

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek Isturisa uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Isturisa obsahuje

- Léčivou látkou je osilodrostatum. Jedna potahovaná tableta obsahuje osilodrostatum 1 mg, 5 mg nebo 10 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tableta: mikrokrytalická celulóza, mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, magnesiumstearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý
 - Potahová vrstva tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), oxidy železa (E 172, viz níže), makrogol, mastek.
 - Přípravek Isturisa 1 mg potahované tablety obsahuje žlutý a červený oxid železitý.
 - Přípravek Isturisa 5 mg potahované tablety obsahuje žlutý oxid železitý.
 - Přípravek Isturisa 10 mg potahované tablety obsahuje žlutý, červený a černý oxid železitý.

Jak přípravek Isturisa vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Isturisa je dostupný v balení, které obsahuje 60 potahovaných tablet.

1mg tablety jsou světle žluté, kulaté, bikonvexní se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, označené „1“ na jedné straně , o průměru přibližně 6,1 mm.

5mg tablety jsou světle žluté, kulaté, bikonvexní se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, označené „5“ na jedné straně , o průměru přibližně 7,1 mm.

10mg tablety jsou světle oranžovohnědé, kulaté, bikonvexní se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, označené „10“ na jedné straně , o průměru přibližně 9,1 mm.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro osilodrostat dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje z klinických studií a spontánních hlášení týkající se myalgie a artralgie, včetně některých případů, ve kterých bylo prokázáno vymizení reakce po vysazení a/nebo snížení dávky přípravku (pozitivní dechallenge) a také pravděpodobná časová souvislost, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku, považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi osilodrostatem a myalgií a artralgií za dostatečně odůvodněnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku obsahujícího osilodrostat mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se osilodrostatu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího osilodrostat zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.