

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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 osilodrostatu phosphas).

Isturisa 5 mg potahované tablety

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

Isturisa 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje osilodrostatum 10 mg (jako osilodrostatu 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 zdvojnásobována.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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 i po jejím přerušení. 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 přerušení léčby osilodrostatu. Po přerušení léčby osilodrostatem může suprese kortizolu přetrvávat po několik měsíců bez ohledu na podávanou dávku osilodrostatu a může vyžadovat další sledování. 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 osilodrostat 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 elektrokardiografické (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 doporučena kardiologická konzultace. Může být nutné dočasné snížení dávky nebo přerušení léčby.

Jakákoli hypokalemie, hypokalcemie 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 potencionálním riziku pro plod a o nutnosti používat účinnou formu antikoncepce v průběhu léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby (viz bod 4.6).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 plochy pod křivkou (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 osilodrostat 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 osilodrostat používán s opatrností.

Ve studii se zdravými dobrovolníky (n=24) neměl osilodrostat (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 na maximální koncentraci v séru (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 osilodrostat a jeho hlavní metabolit M34.5 naznačují potenciál pro inhibici a indukci CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5 a potenciál pro na čase závislou inhibici CYP2C19 a inhibiční potenciál pro CYP2E1 and UGT1A1. Nelze vyloučit, že osilodrostat může ovlivnit expozici citlivých substrátů pro tyto enzymy.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Na základě preklinických údajů bylo zjištěno, že osilodrostat 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). Přípravek Isturisa se nemá používat u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání osilodrostatu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. (viz bod 5.3). Přípravek Isturisa se v těhotenství nemá používat.

Kojení

Není známo, zda se osilodrostat/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

V pivotních studiích fáze III bylo osilodrostatem léčeno celkem 210 pacientů s Cushingovou chorobou.

Nejčastější nežádoucí účinky (incidence $\geq 10\%$) hlášené v pivotních studiích fáze III s přípravkem Isturisa (C2301 a C2302) byly adrenální insuficience (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití), únava, edém, zvracení, nauzea, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, hypotenze, artralgie, myalgie, tachykardie a zvýšení hladiny testosteronu v krvi.

Bezpečnostní profil přípravku Isturisa byl obecně konzistentní u všech typů Cushingova syndromu, které byly v klinických hodnoceních zkoumány.

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: 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	Velmi časté	Tachykardie
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení, nauzea, průjem, bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka, hirsutismus**, akné**
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie, artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě	Velmi časté	Únava, edém

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek*
aplikace	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“.		
** Pozorováno 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 adrenokortikotropního hormonu (ACTH) nad 10násobkem horní hranice normálních hodnot (viz bod 5.1) a mohou být spojeny s hodnotami kortizolu pod dolní hranicí 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 synkopu.

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

Osilodrostat 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 vazbou sekreci ACTH, která urychluje biosyntézu steroidů (viz bod 4.8).

Farmakodynamické účinky

V podrobné QT studii (n=86 zdravých dobrovolníků - muži i ženy) s osilodrostatem 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 osilodrostatu u dospělých pacientů s endogenním Cushingovým syndromem byly stanoveny ve dvou multicentrických studiích fáze III (studie C2301 a C2302).

Studie C2301 je randomizovaná studie s vysazením léčby a studie C2302 je dvojitě zaslepená randomizovaná studie hodnotící osilodrostat vs. placebo.

Studie C2301

Studie C2301 se skládala z 26týdenního otevřeného, jednoramenného období léčby osilodrostatem, po kterém následovalo 8týdenní dvojitě zaslepené randomizované vysazení léčby, ve kterém byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 buď do skupiny užívající osilodrostat, nebo do skupiny užívající placebo, následované 14týdenní otevřenou fází léčby osilodrostatem.

Pacienti, u kterých byl při léčbě osilodrostatem zachován klinický přínos, mohli pokračovat v dlouhodobém prodlouženém období, dokud poslední pacient nedosáhl týdne 72, aby byly shromážděny další údaje o účinnosti a bezpečnosti.

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 pacientů byl 41,2 let a většina 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 (7 x ULN) a 476,4 nmol/24 h (3 x ULN), (ULN: 138 nmol/24 h). Komorbidity 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 osilodrostatu 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 osilodrostat a druhá odpovídající placebo po dobu 8 týdnů (dvojitě zaslepený randomizovaný design vysazení), následovala otevřená fáze léčby osilodrostatem do ukončení studie. V týdnu 26 bylo randomizováno 71 pacientů v poměru 1:1, 36 pacientů pokračovalo v léčbě osilodrostatem a 35 pacientů přešlo na placebo. Pacienti, kteří nebyli způsobilí k randomizaci v týdnu 24 (n=47), pokračovali v otevřené fázi léčby osilodrostatem. Devatenáct pacientů ukončilo účast před týdnem 26. 113 pacientů dokončilo týden 48 a 106 pacientů vstoupilo do prodloužené fáze. Dalších 8 pacientů ukončilo účast mezi týdnem 48 a týdnem 72.

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 bylo stanovení výskytu 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.

Výsledky

Studie C2301 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 a 64 nmol/24 h (-86,6 %, n = 96) v týdnu 72.

Medián doby do první normální hladiny mUFC se zvýšením dávky použitým ve studii byl 41 dnů.

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: podíl pacientů s mUFC ≤ ULN v týdnu 24 a bez navýšení dávky po týdnu 12 (95% CI)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Míra úplných odpovědí (mUFC ≤ ULN) v týdnu 48 (95% CI)			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Míra úplných odpovědí (mUFC ≤ ULN) v týdnu 72 (95% CI)			86 (62,8 %) (54,1; 70,9)
mUFC: střední hodnota volného kortizolu v moči; ULN: horní hranice normálu; CI: interval spolehlivosti; odpověď: mUFC ≤ ULN.			

Zlepšení bylo pozorováno u kardiovaskulárních a metabolických parametrů (tabulka 3) a 85,6 % pacientů s dostupnými výsledky prokázalo zlepšení alespoň jednoho tělesného znaku Cushingovy choroby v týdnu 48. Při delším sledování bylo zachováno zlepšení kardiovaskulárních a metabolických parametrů a tělesných znaků Cushingovy choroby.

Tabulka 3 Kardiovaskulární a metabolické parametry

	Výchozí hodnota	Týden 24	Týden 48
Systolický krevní tlak (mm Hg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	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 58,2 (+14,0; +52,3 % změna oproti výchozí hodnotě) v týdnu 48. Zlepšení pozorovaná během základní fáze zůstala zachována i během prodloužené fáze.

Studie C2302

Ve studii C2302 bylo použito dvojitě zaslepené placebem kontrolované uspořádání u 74 dospělých pacientů (z nichž bylo léčeno 73 pacientů) s Cushingovou chorobou. Studie sestávala z 12týdenní základní fáze dvojitě zaslepené a placebem kontrolované léčby, která byla následována 36týdenním obdobím nezaslepené léčby osilodrostatem. Kritéria způsobilosti zahrnovala průměrnou hodnotu primárního volného kortizolu v moči (mUFC, získaná ze tří 24hodinových sběrů moči) vyšší než 1,3násobek horní hranice normálu (ULN = 138 nmol/24h) ve screeningu a potvrzení hypofyzárního původu nadbytku ACTH.

Průměrný věk zařazených pacientů byl 41,2 roku a 84 % z nich byly ženy. Operaci před vstupem do studie podstoupilo celkem 87,7 % a 12,3 % pacientů bylo před zahájením studie léčeno radioterapií. Ve zdravotní anamnéze zařazených pacientů byly hlášeny tyto relevantní komorbidity: hypertenze (61,6 %), obezita (13,7 %), diabetes mellitus (16,4 %) a osteoporóza (26,0 %). Medián výchozích hodnot mUFC byl 340,3 nmol/24 h (2,5 x ULN) a průměr výchozích hodnot mUFC byl 431,7 nmol/24 h (3 x ULN).

Pacienti byli ve výchozím stavu náhodně zařazeni v poměru 2:1 k podávání buď osilodrostatu 2 mg dvakrát denně nebo odpovídajícího placeba; dávka mohla být postupně v 3týdenních intervalech zvyšována až na 20 mg dvakrát denně. Na konci 12týdenního randomizovaného období dvojitě zaslepené léčby byli všichni pacienti léčeni nezaslepeným osilodrostatem. Zahajovací dávka byla 2 mg dvakrát denně. Pacienti, kteří dostávali během 12týdenní dvojitě zaslepené randomizované a placebem kontrolované fáze denní dávku < 2 mg dvakrát denně, pokračovali s poslední dávkou z 1. období, bez ohledu na léčbu.

Primárním cílem studie bylo porovnání podílu pacientů s úplnou klinickou odpovědí ($mUFC \leq ULN$) na konci 12týdenního placebem kontrolovaného období mezi pacienty randomizovanými k podávání osilodrostatu a pacienty randomizovanými k podávání placeba. Pacienti, kteří během placebem kontrolovaného období ukončili randomizovanou léčbu nebo ukončili účast ve studii, byli považováni za pacienty bez klinické odpovědi. Klíčový sekundární cílový parametr bylo stanovení podílu pacientů s úplnou klinickou odpovědí v obou kombinovaných ramenech v týdnu 36 ($mUFC \leq ULN$) u pacientů, kteří dostávali osilodrostát. Snížení dávky a přechodné přerušení podávání dávky z bezpečnostních důvodů nevyklučuje, aby byli pacienti považováni pro klíčový sekundární cílový parametr za pacienty s úplnou klinickou odpovědí.

Výsledky

Ve studii C2302 byl splněn primární cílový parametr účinnosti (podíl pacientů s úplnou klinickou odpovědí na konci 12týdenního placebem kontrolovaného období).

Tabulka 4 Výsledky primárního cílového parametru – studie fáze III (C2302)

	Osilodrostat n = 48	Placebo n = 25	
Primární cílový parametr: Míra úplných odpovědí na konci 12týdenního placebem kontrolovaného období (95% CI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Rozdíl míry odpovědí (poměr šancí): osilodrostat vs. placebo	43,4 (7,1; 343,2) oboustranná p-hodnota < 0,0001		
Sekundární cílové parametry			Všichni pacienti n = 73
Klíčový sekundární cílový parametr: Podíl pacientů s úplnou klinickou odpovědí po 36 týdnů trvající léčbě osilodrostatem v obou kombinovaných ramenech (95% CI)			59/73 (80,8 %) (69,9; 89,1)
mUFC: průměrná hodnota volného kortizolu v moči; ULN: horní hranice normálu; CI: interval spolehlivosti; odpověď: mUFC ≤ ULN.			

Celkově mUFC během léčby osilodrostatem konzistentně klesala. Medián mUFC byl snižen z 342,2 nmol/24 h (2,5 x ULN) ve výchozím stavu na 49,2 nmol/24 h (0,4 x ULN; změna z výchozího stavu -83,6 %) v týdně 12 u pacientů léčených osilodrostatem, ale u pacientů, jimž bylo podáváno placebo, se medián mUFC změnil z 297,6 nmol/24 h (2,2 x ULN) ve výchozím stavu na 305,5 nmol/24 h (2,2 x ULN; změna oproti výchozímu stavu +4,5 %).

Medián doby do první normální hodnoty mUFC, se zvyšováním dávky použitým ve studii, byl u pacientů léčených osilodrostatem 35 dnů.

Léčba osilodrostatem vykazovala zlepšení kardiovaskulárních klinických a metabolických parametrů (např. glukózy na lačno, systolického krevního tlaku (STK), diastolického krevního tlaku (DTK), tělesné hmotnosti a obvodu pasu) souvisejících s Cushingovou chorobou. Zlepšení těchto parametrů bylo pozorováno již na konci placebem kontrolovaného období (týden 12) a zůstalo zachováno během období nezaslepené léčby (týden 12 až 48).

Během placebem kontrolovaného období byl v rameni s osilodrostatem trend ke zlepšení tělesných znaků Cushingovy choroby u většího počtu pacientů než v rameni s placebem. Výjimky se vyskytly v oblasti ruboru obličeje, strií a proximální svalové atrofie.

Jiné příčiny Cushingova syndromu

Účinnost osilodrostatu byla také hodnocena u 9 dospělých japonských pacientů s jinými příčinami Cushingova syndromu (adrenální adenom, syndrom ektopické sekrece kortikotropinu a ACTH independentní makronodulární adrenální hyperplazie; studie C1201). V týdně 12 (primární cílový bod) byla pozorována úplná odpověď (mUFC ≤ ULN) u 6 pacientů (66,7 %) a částečná odpověď (snížení mUFC o alespoň 50 %) u jednoho dalšího pacienta (11,1 %). Medián průměrné dávky použité ve studii byl 2,6 mg/den (rozmezí 1,3–7,5 mg/den). Průměrné trvání léčby bylo v této studii 24 týdnů a dlouhodobá expozice byla omezená.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s osilodrostatem u všech podskupin pediatrické populace s hyperfunkcí kůry nadledvin (informace o použití u pediatrické populace 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 stanoveno 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

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání 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 samců). 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 opoždění 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
Tour Hekla
52 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

Datum první registrace: 9. ledna 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 07. října 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://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 výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

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.

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

KRABÍČKA

1. NÁZEV

Isturisa 1 mg potahované tablety
osilodrostatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / 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 PRO 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
Tour Hekla
52 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 LÁTKY / 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
Tour Hekla
52 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**KRABÍČKA****1. NÁZEV**

Isturisa 10 mg potahované tablety
osilodrostatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / 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
Tour Hekla
52 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

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 porad'te 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

Po přerušení užívání přípravku Isturisa mohou tyto příznaky přetrvávat po dobu několika měsíců. obraťte se na svého lékaře, neboť může být nutné další sledování a/nebo léčba.

Testy před a během léčby přípravkem Isturisa

Lékař Vám před zahájením léčby a pravidelně během léčby bude kontrolovat 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, neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek Isturisa obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 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):

- nízké hladiny kortizolu (nedostatečnost nadledvin)
- 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
- závratě
- zrychlený srdeční tep (tachykardie)
- myalgie (bolest svalů)
- artralgie (bolest kloubů)
- bolest hlavy
- vyrážka
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- nadměrné ochlupení obličeje a těla (hirsutismus)
- akné.

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

- celkový pocit nepohody a nevěle
- abnormální výsledky jaterních funkcí
- mdloba
- abnormální elektrická aktivita srdce ovlivňující jeho rytmus.

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:
 - Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, mannitol, sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „Přípravek Isturisa obsahuje sodík“), magnesium-stearát, 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
Tour Hekla
52 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
Tour Hekla
52 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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Recordati Rare Diseases

Τηλ: +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Sverige

Recordati AB.

Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

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 <https://www.ema.europa.eu>