

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. Παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isturisa 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Isturisa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Isturisa 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Isturisa 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φωσφορική οσιλοδροστάτη που αντιστοιχεί σε 1 mg οσιλοδροστάτης.

Isturisa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φωσφορική οσιλοδροστάτη που αντιστοιχεί σε 5 mg οσιλοδροστάτης.

Isturisa 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φωσφορική οσιλοδροστάτη που αντιστοιχεί σε 10 mg οσιλοδροστάτης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Isturisa 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με λοξοτομημένα άκρα, με την ένδειξη “Y1” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Διαμέτρου περίπου 6,1 mm.

Isturisa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με λοξοτομημένα άκρα, με την ένδειξη “Y2” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Διαμέτρου περίπου 7,1 mm.

Isturisa 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτού πορτοκαλί καφέ χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με λοξοτομημένα άκρα, με την ένδειξη “Y3” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Διαμέτρου περίπου 9,1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Isturisa ενδείκνυται για τη θεραπεία του ενδογενούς συνδρόμου Cushing σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρούς με εμπειρία στην ενδοκρινολογία ή την γενική ιατρική και με πρόσβαση σε κατάλληλες εγκαταστάσεις για την παρακολούθηση των βιοχημικών ανταποκρίσεων καθώς πρέπει να γίνεται προσαρμογή της δόσης ώστε να καλύπτονται οι θεραπευτικές ανάγκες του ασθενούς, με βάση τη σταθεροποίηση των επιπέδων κορτιζόλης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση της οσιλοδροστάτης είναι 2 mg δύο φορές ημερησίως. Για ασθενείς με Ασιατική καταγωγή συνιστάται μειωμένη εναρκτήρια δόση 1 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί σταδιακά (αρχικά με αυξήσεις της δόσης 1 ή 2 mg) με βάση την ατομική ανταπόκριση και ανεκτικότητα με στόχο την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων κορτιζόλης. Συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα κορτιζόλης (π.χ. ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου, κορτιζόλη ορού/ πλάσματος) κάθε 1-2 εβδομάδες μέχρι να παρατηρηθεί διατήρηση επαρκούς κλινικής ανταπόκρισης. Στη συνέχεια λιγότερο συχνή παρακολούθηση μπορεί να θεωρηθεί κλινικά ενδεικνύομενη, εκτός εάν υπάρχουν λόγοι για επιπρόσθετη παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Αυξήσεις στη δόση δεν πρέπει να γίνονται συχνότερα από μία φορά κάθε 1-2 εβδομάδες και πρέπει να καθοδηγούνται από τα αποτελέσματα των μετρήσεων της κορτιζόλης και την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Η δόση της οσιλοδροστάτης πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία να διακοπεί προσωρινά αν τα επίπεδα κορτιζόλης είναι κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού ή υπάρχει ταχεία μείωση των επιπέδων κορτιζόλης στο κατώτερο μέρος του φυσιολογικού εύρους ή αν ο ασθενής έχει σημεία ή συμπτώματα που να υποδεικνύουν υποκορτιζολαιμία (βλ. παράγραφο 4.4). Το Isturisa μπορεί να ξεκινήσει ξανά μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε χαμηλότερη δόση, με την προϋπόθεση ότι τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι πάνω από το κατώτερο όριο των φυσιολογικών υπό την απουσία υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών. Η διαχείριση άλλων ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί επίσης να χρειαστεί προσωρινή μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας.

Η συνήθης δόση συντήρησης σε κλινικές μελέτες κυμάνθηκε μεταξύ 2 και 7 mg δύο φορές ημερησίως.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του Isturisa είναι 30 mg δύο φορές ημερησίως.

Εάν παραληφθεί μια δόση, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει τη δόση που έχει συνταγογραφηθεί την επόμενη προγραμματισμένη χρονική στιγμή. Δεν πρέπει να γίνει διπλασιασμός της επόμενης δόσης.

Ηλικιωμένοι (65 ετών ή άνω)

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω. Ωστόσο, τα δεδομένα από τη χρήση της οσιλοδροστάτης σε αυτό τον πληθυσμό είναι περιορισμένα και για αυτό το Isturisa θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα ελεύθερης κορτιζόλης ούρων (UFC) πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή σε ασθενείς με

μέτρια ως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μειωμένης έκκρισης ελεύθερης κορτιζόλης ούρων (UFC). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαφορετικών μεθόδων παρακολούθησης της κορτιζόλης σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Για τους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B), η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg δύο φορές ημερησίως. Για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg μία φορά ημερησίως το βράδυ με αρχική τιτλοποίηση προς τα πάνω σε 1 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δεδομένα από τη χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Μπορεί να απαιτείται πιο συχνή παρακολούθηση της λειτουργίας των επινεφριδίων σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία κατά την τιτλοποίηση της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Isturisa σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Μπορείτε να πάρετε το Isturisa με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υποκορτιζολαιμία

Η αναστολή της σύνθεσης κορτιζόλης από την οσιλοδροστάτη έχει οδηγήσει σε συμβάντα σχετιζόμενα με υποκορτιζολαιμία όπως το σύνδρομο στέρησης κορτιζόλης (συμπτωματική μείωση των επιπέδων κορτιζόλης, αλλά διατήρηση τους πάνω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους) και επινεφριδιακή ανεπάρκεια (επίπεδα κορτιζόλης κάτω από το φυσιολογικό εύρος).

Τα επίπεδα κορτιζόλης πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.2), καθώς μπορεί να παρατηρηθούν συμβάντα σχετιζόμενα με υποκορτιζολαιμία οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται επιπλέον παρακολούθηση ειδικά σε περιπτώσεις αυξημένων απαιτήσεων για κορτιζόλη, όπως το σωματικό ή το ψυχολογικό στρες, ή κατά το διάστημα αλλαγών σε ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν την έκθεση στην οσιλοδροστάτη (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται η χρήση εργαστηριακών μεθόδων που δεν εμφανίζουν σημαντική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τις πρόδρομες ουσίες της κορτιζόλης όπως η 11-δεοξυκορτιζόλη που μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οσιλοδροστάτη.

Οι ασθενείς πρέπει να είναι σε επιφυλακή για σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με υποκορτιζολαιμία (π.χ. ναυτία, έμετο, κόπωση, κοιλιακό άλγος, απώλεια όρεξης και ζάλη).

Οι συμπτωματικοί ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για υπόταση, υπονατρία, υπερκαλιαιμία ή/και υπογλυκαιμία. Αν υπάρχει υποψία υποκορτιζολαιμίας, πρέπει να εξετάζονται τα επίπεδα κορτιζόλης και να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής μείωσης της δόσης ή διακοπής του Isturisa. Αν είναι απαραίτητο, πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή. Η λήψη του Isturisa μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μετά από την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε χαμηλότερη δόση με την προϋπόθεση ότι τα επίπεδα κορτιζόλης είναι πάνω από το κατώτερο όριο του

φυσιολογικού κατά την απουσία θεραπείας υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή.

Παράταση του διαστήματος QT

Σε μια διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT, η οσιλοδροστάτη συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενη παράταση του διαστήματος QT (μέση μέγιστη εκτιμώμενη αύξηση του QTcF κατά +5,3 ms στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 30 mg) που μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες (βλ. παράγραφο 5.1). Ανεπιθύμητες ενέργειες παράτασης του διαστήματος QT και κλινικά σχετικών ευρημάτων του ΗΚΓ έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες.

Πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ πριν από την έναρξη της θεραπείας με Isturisa, εντός μίας εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις στη συνέχεια. Αν το διάστημα QT υπερβεί τα 480 ms πριν από ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται γνωμοδότηση από καρδιολόγο. Μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή μείωση της δόσης ή διακοπή.

Κάθε υποκαλιαιμία, υπασβεστιαϊμία ή υπομαγνησιαϊμία πρέπει να αντιμετωπίζεται πριν από τη χορήγηση του Isturisa και τα επίπεδα ηλεκτρολυτών πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το Isturisa πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και η αναλογία ωφέλους - κινδύνου να εκτιμάται προσεκτικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για παράταση του QT όπως:

- συγγενές σύνδρομο μακρού QT
- σημαντική καρδιαγγειακή νόσος (περιλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου της ασταθούς στηθάγχης, της παρατεταμένης κοιλιακής ταχυκαρδίας, του προχωρημένου καρδιακού αποκλεισμού και των κλινικά σημαντικών βραδυαρρυθμιών), και
- ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5)

Εάν το Isturisa χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ.

Ανάπτυξη κορτικοτρόπων όγκων

Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της οσιλοδροστάτης σε ασθενείς που προσβάλλονται από επιβεβαιωμένο με MRI κορτικοτρόπο όγκο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς ενζυμικούς αναστολείς και υποδοχείς

Συνιστάται προσοχή και στενότερη παρακολούθηση όταν συγχρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν ισχυρά πολλαπλά ένζυμα ξεκινούν να χορηγούνται ή διακόπτονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οσιλοδροστάτη. (βλ. παράγραφο .5), καθώς μπορεί να επηρεάσουν την έκθεση στην οσιλοδροστάτη και να έχουν ως αποτέλεσμα τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (εξαιτίας μιας πιθανής αύξησης στην έκθεση) ή μειωμένης αποτελεσματικότητας (εξαιτίας μιας πιθανής μείωσης στην έκθεση).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Isturisa μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο. Η κατάσταση εγκυμοσύνης πρέπει να επιβεβαιώνεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Isturisa και αυτές οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο προς το έμβρυο και με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η συγχορήγηση οσιλοδροστάτης με άλλες θεραπείες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το διάστημα QT μπορεί να οδηγήσει σε παράταση QT σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Θα πρέπει να εξετάζεται μια περίοδος έκπλυσης όταν γίνονται αλλαγές σε προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το διάστημα QT όπως η πασιρεοτιδίνη ή η κετοκοναζόλη.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην φαρμακοκινητική της οσιλοδροστάτης

Η δυνατότητα κλινικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με ταυτόχρονα χορηγούμενα προϊόντα που αναστέλλουν μεταφορείς ή ένα CYP ή UGT ένζυμο είναι χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2).

Ισχυροί ενζυμικοί αναστολείς

Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν ισχυρά πολλαπλά ένζυμα ξεκινούν να χορηγούνται ή διακόπτονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οσιλοδροστάτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ισχυροί ενζυμικοί επαγωγείς

Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επάγουν ισχυρά πολλαπλά ένζυμα (π.χ. ριφαμπικίνη) ξεκινούν να χορηγούνται ή διακόπτονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οσιλοδροστάτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της οσιλοδροστάτης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Επειδή η οσιλοδροστάτη και ο κύριος μεταβολίτης της M34,5 μπορεί να αναστέλλουν ή/και να επάγουν πολλαπλά ένζυμα και μεταφορείς, συνιστάται γενικά προσοχή όταν η οσιλοδροστάτη συγχωρηγείται με ευαίσθητα υποστρώματα ενζύμων ή υποδοχέων με στενό θεραπευτικό δείκτη. Τα διαθέσιμα δεδομένα αλληλεπιδράσεων συνοψίζονται παρακάτω (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Κλινικές μελέτες

Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές (n=20) με τη χρήση εφάπαξ δόσης 50 mg οσιλοδροστάτης και συνδυασμού φαρμάκων ελέγχου (probe drug cocktail) διαπιστώθηκε ότι η οσιλοδροστάτη είναι ήπιος αναστολέας των CYP2D6 και CYP3A4/5, ήπιος προς μέτριος αναστολέας του CYP2C19 και μέτριος αναστολέας του CYP1A2.

- Η αναλογία του γεωμετρικού μέσου της CYP2D6 – AUC ήταν 1,5 για τη δεξτρομεθορφάνη (υπόστρωμα του CYP2D6) όταν χορηγήθηκε με οσιλοδροστάτη σε σύγκριση με όταν χορηγήθηκε μόνη.
- Η αναλογία του γεωμετρικού μέσου της CYP3A4 – AUC ήταν 1,5 για τη μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4) όταν χορηγήθηκε με οσιλοδροστάτη σε σύγκριση με όταν χορηγήθηκε μόνη.
- Η αναλογία του γεωμετρικού μέσου της CYP2C19 – AUC ήταν 1,9 για την ομεπραζόλη (υπόστρωμα του CYP2C19) όταν χορηγήθηκε με οσιλοδροστάτη σε σύγκριση με όταν χορηγήθηκε μόνη. Ωστόσο, παρατηρήθηκε *in vitro* σήμα χρονοεξαρτώμενης αναστολής, οπότε οι συνέπειες μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν είναι ξεκάθαρες. Η οσιλοδροστάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με ευαίσθητα υποστρώματα CYP2C19 με στενό θεραπευτικό δείκτη.
- Η αναλογία του γεωμετρικού μέσου της CYP1A2 – AUC ήταν 2,5 για την καφεΐνη (υπόστρωμα του CYP1A2) όταν χορηγήθηκε με οσιλοδροστάτη σε σύγκριση με όταν χορηγήθηκε μόνη. Ωστόσο, παρατηρήθηκε *in vitro* σήμα επαγωγής του CYP1A2, οπότε οι συνέπειες μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν είναι ξεκάθαρες. Η οσιλοδροστάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με ευαίσθητα υποστρώματα CYP1A2 με στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη.

Σε μελέτη υγιών εθελοντών (n=24), η οσιλοδροστάτη (30 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες πριν

την ταυτόχρονη χορήγηση με ένα από του στόματος αντισυλληπτικό συνδυασμού που περιείχε 0,03 mg αιθυνυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη και συνεχίστηκε για άλλες 5 ημέρες) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στις AUC και C_{max} της αιθυνυλοιστραδιόλης (μέση γεωμετρική αναλογία: 1,03 και 0,88, αντίστοιχα) και την AUC της λεβονοργεστρέλης (μέση γεωμετρική αναλογία: 1,02). Η C_{max} της λεβονοργεστρέλης έπεσε ελαφρώς εκτός των αποδεκτών ορίων βιοισοδυναμίας (μέση γεωμετρική αναλογία 0,86, διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 0,737-1,00). Τα αποτελέσματα μακρύτερης περιόδου επαγωγής και αλληλεπίδρασης με άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν έχει μελετηθεί (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.6)

In vitro δεδομένα

In vitro δεδομένα για την οσιλοδροστάτη και τον κύριο μεταβολίτη της M34,5 καταδεικνύουν δυνατότητα τόσο αναστολής όσο και επαγωγής για τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4/5, δυναμικό χρονοεξαρτώμενης αναστολής του CYP2C19 και δυναμικό αναστολής για τα CYP2E1 και UGT1A1. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η οσιλοδροστάτη μπορεί να επηρεάσει την έκθεση των ευαίσθητων υποστρωμάτων για αυτά τα ένζυμα.

In vitro δεδομένα για την οσιλοδροστάτη και τον κύριο μεταβολίτη της M34,5 κατέδειξαν δυνατότητα αναστολής των OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 και MATE1. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η οσιλοδροστάτη μπορεί να επηρεάσει την έκθεση των ευαίσθητων υποστρωμάτων για αυτούς τους μεταφορείς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Με βάση τα προκλινικά δεδομένα η οσιλοδροστάτη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Συνιστάται τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά. Εάν χρησιμοποιούνται άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά εκτός από τον από του στόματος συνδυασμό αιθυνυλοιστραδιόλης και λεβονοργεστρέλης συνιστάται η χρήση μιας επιπλέον, συμπληρωματικής μεθόδου αντισύλληψης φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της οσιλοδροστάτης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Isturisa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η οσιλοδροστάτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/ βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Isturisa και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της οσιλοδροστάτης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει επιδράσεις στον εμμηνορυσιακό κύκλο και μειωμένη γονιμότητα των θηλυκών ζώων σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Isturisa μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανότητα ζάλης και κόπωσης (βλ. παράγραφο 4.8) και να συμβουλεύονται να μην οδηγούν ούτε να χρησιμοποιούν μηχανήματα αν εμφανιστούν αυτά τα

συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη βασική μελέτη φάσης III με την οσιλοδροστάτη ήταν επινεφριδιακή ανεπάρκεια (51%), κόπωση (44%), οίδημα (21%), έμετος (22%), ναυτία (42%) και κεφαλαλγία (34%).

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση που σχετίζεται με τη χρήση της οσιλοδροστάτης είναι η επινεφριδιακή ανεπάρκεια (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (Πίνακας 1) παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και οι πιο συχνές αντιδράσεις παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε ομαδοποίησης συχνότητας οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου παρουσιάζονται με σειρά μικρότερης βαρύτητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη συνθήκη (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ ως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ ως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ ως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Προτιμώμενος όρος*
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Πολύ συχνές	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία, όρεξη μειωμένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία
	Συχνές	Συγκοπή
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Έμετος, ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα
	Συχνές	Υπερτρίχωση**, ακμή**
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, οίδημα
	Συχνές	Αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Τεστοστερόνη αίματος αυξημένη**, Κορτικοτροφίνη αίματος αυξημένη
	Συχνές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο, αύξηση τρανσαμινασών
* Κάποιοι όροι υποδηλώνουν ομαδοποιημένο όρο δύο ή περισσότερων προτιμώμενων όρων MedDRA που θεωρήθηκαν κλινικά όμοιοι. Ο όρος “επινεφριδιακή ανεπάρκεια” περιλαμβάνει τους όρους ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών, οξεία ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων, σύνδρομο στέρησης στεροειδών, μείωση της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων, μείωση της κορτιζόλης.		
** Συχνότητα “πολύ συχνές” σε γυναίκες ασθενείς.		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναστολή CYP11B1 από την οσιλοδροστάτη συσχετίζεται με συσσώρευση πρόδρομων ουσιών στεροειδών επινεφριδίων και αυξήσεις της τεστοστερόνης. Σε μια κλινική μελέτη με οσιλοδροστάτη τα μέσα επίπεδα τεστοστερόνης σε γυναίκες ασθενείς αυξήθηκαν από υψηλά φυσιολογικά στο σημείο αναφοράς σε πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους. Οι αυξήσεις αναστράφηκαν όταν διακόπηκε η θεραπεία. Η αύξηση της τεστοστερόνης συσχετίστηκε με ήπιες ως μέτριες περιπτώσεις υπερτρίχωσης σε υποομάδα ασθενών.

Τιμές ACTH μεγαλύτερες του 10πλάσιου του ανώτερου φυσιολογικού ορίου παρατηρήθηκαν σε μερικούς ασθενείς με νόσο Cushing που έλαβαν θεραπεία με οσιλοδροστάτη στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1) και μπορεί να σχετίζεται με τιμές κορτιζόλης χαμηλότερες των κατώτατων φυσιολογικών επιπέδων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υποκορτιζολαιμία. Τα σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν υποκορτιζολαιμία μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κόπωση, χαμηλή αρτηριακή πίεση, κοιλιακό άλγος, απώλεια όρεξης, ζάλη και συγκοπή.

Στην περίπτωση υποψίας για υπερδοσολογία πρέπει να γίνεται διακοπή του Isturisa, έλεγχος των επιπέδων κορτιζόλης και αν είναι απαραίτητο έναρξη συμπλήρωσης με κορτικοστεροειδή. Μπορεί να είναι απαραίτητη στενή παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης του διαστήματος QT, της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης, της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικορτικοστεροειδή, κωδικός ATC: H02CA02

Μηχανισμός δράσης

Η οσιλοδροστάτη είναι ένας αναστολέας σύνθεσης κορτιζόλης. Αναστέλλει ισχυρά την 11β-υδροξυλάση (CYP11B1), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το τελικό βήμα της βιοσύνθεσης κορτιζόλης στα επινεφρίδια. Σε μια *in vitro* εξέταση η οσιλοδροστάτη ανέστειλε δοσοεξαρτώμενα τη δραστηριότητα της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης 11β-υδροξυλάσης με IC₅₀ 2,5 nM.

Η αναστολή CYP11B1 συσχετίζεται με τη συσσώρευση πρόδρομων ουσιών όπως η 11-δεοξυκορτιζόλη και επιτάχυνση της βιοσύνθεσης των επινεφριδίων συμπεριλαμβανομένων των ανδρογόνων. Στη νόσο Cushing η πτώση της συγκέντρωσης κορτιζόλης στο πλάσμα διεγείρει επίσης την απέκκριση ACTH μέσω του μηχανισμού ανατροφοδότησης που επιταχύνει τη βιοσύνθεση στεροειδών (βλ. παράγραφο 4.8).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT (n=86 άντρες και γυναίκες υγιείς εθελοντές) με

οσιλοδροστάτη, η μέγιστη διαφορά διάρκειας του διαστήματος QTcF σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 1,73 ms (90% CI: 0,15, 3,31) στη δόση των 10 mg και 25,38 ms (90% CI: 23,53, 27,22) σε δόση των 150 mg που είναι πολλαπλάσια της θεραπευτικής δόσης. Με βάση παρεμβολή σε αυτά τα αποτελέσματα η μέση μέγιστη παράταση στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 30 mg εκτιμάται ότι είναι +5,3 ms.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της οσιλοδροστάτης σε ασθενείς με νόσο Cushing αξιολογήθηκαν σε μια προοπτική μελέτη φάσης III (μελέτη C2301) που χρησιμοποίησε τυχαιοποιημένο σχεδιασμό απόσυρσης. Η μελέτη αποτελείτο από περίοδο ανοικτής – επισήμανσης 26 εβδομάδων με θεραπεία οσιλοδροστάτης σε μονό σκέλος, στη συνέχεια ακολούθησε τυχαιοποιημένη περίοδος απόσυρσης 8 εβδομάδων κατά την οποία οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση σε 1:1 αναλογία είτε σε οσιλοδροστάτη είτε σε εικονικό φάρμακο και έπειτα ακολούθησε περίοδος ανοικτής – επισήμανσης με οσιλοδροστάτη.

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας συμπεριλάμβαναν νόσο Cushing (με επιβεβαίωση της πηγής της πλεονάζουσας αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση) και τιμή μέσης ελεύθερης κορτιζόλης ούρων (mUFC, προκύπτει από τρεις 24ωρες συλλογές ούρων) μεγαλύτερη από 1,5 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN) κατά τη διαλογή.

Συνολικά εντάχθηκαν 137 ενήλικες ασθενείς. Η μέση ηλικία ήταν τα 41,2 έτη και η πλειονότητα των ασθενών ήταν γυναίκες (77%). Επτά ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας. Η προηγούμενη θεραπεία συμπεριλάμβανε εγχείρηση της υπόφυσης στο 88% των ασθενών και προηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία στο 75% των ασθενών. Τα μέσα και διάμεσα επίπεδα mUFC στο σημείο αναφοράς ήταν 1006,0 nmol/24 h και 476,4 nmol/24 h, αντίστοιχα (ULN: 138 nmol/24 h). Οι συννοσηρότητες στο σημείο αναφοράς συμπεριλάμβαναν την υπέρταση (67,9% των ασθενών), την παχυσαρκία (29,9%), το σακχαρώδη διαβήτη (21,9%) και την οστεοπόρωση (27,7%).

Οι ασθενείς λάμβαναν δόση έναρξης 2 mg οσιλοδροστάτης δύο φορές ημερησίως και η δόση μπορούσε να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω με βάση την ατομική ανταπόκριση και ανεκτικότητα κατά τη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς χωρίς περαιτέρω αυξήσεις δόσης κατά τη διάρκεια των επόμενων 12 εβδομάδων και με mUFC \leq ULN στην εβδομάδα 24 τυχαιοποιήθηκαν σε 1:1 αναλογία στην εβδομάδα 26 ώστε να λάβουν είτε οσιλοδροστάτη ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες (διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη περίοδος απόσυρσης), στη συνέχεια ακολούθησε περίοδος ανοικτής – επισήμανσης με οσιλοδροστάτη για το υπόλοιπο της μελέτης. Στην εβδομάδα 26, 71 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 1:1 αναλογία για τη συνέχιση της λήψης οσιλοδροστάτης (n=36) ή την αλλαγή σε εικονικό φάρμακο (n=35). Οι ασθενείς που δεν ήταν επιλέξιμοι για τυχαιοποίηση στην εβδομάδα 24 (n=47) συνέχισαν τη θεραπεία ανοικτής – επισήμανσης με οσιλοδροστάτη.

Ο κύριος στόχος ήταν η σύγκριση του ποσοστού ατόμων με πλήρη ανταπόκριση στην εβδομάδα 34 (το τέλος της τυχαιοποιημένης περιόδου απόσυρσης των 8 εβδομάδων) μεταξύ ασθενών τυχαιοποιημένων σε συνεχιζόμενη θεραπεία με δραστική ουσία και εικονικό φάρμακο. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η πλήρης ανταπόκριση ορίστηκε ως τιμή mUFC \leq ULN στην εβδομάδα 34. Οι ασθενείς των οποίων η δόση αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης περιόδου απόσυρσης ή οι οποίοι διέκοψαν την τυχαιοποιημένη θεραπεία θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι. Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης στην εβδομάδα 24. Οι ασθενείς με αυξήσεις δόσης μεταξύ των εβδομάδων 12 και 24 και οι ασθενείς χωρίς έγκυρη αξιολόγηση της mUFC στην εβδομάδα 24 καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκρινόμενοι για το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Η μελέτη κάλυψε το κύριο και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της (Πίνακας 2).

Τα διάμεσα επίπεδα mUFC μειώθηκαν σε 62,5 nmol/24 h (-84,1% μεταβολή από το σημείο αναφοράς, n=125) στην εβδομάδα 12, σε 75,5 nmol/24 h (-82,3%, n=125) στην εβδομάδα 24 και σε 63,3 nmol/24 h (-87,9%, n=108) στην εβδομάδα 48.

Πίνακας 2 Βασικά αποτελέσματα: Μελέτη φάσης III ασθενών με νόσο Cushing (μελέτη C2301)

	Οσιλοδροστάτη n=36	Εικονικό φάρμακο n=34	
Κύριο καταληκτικό σημείο: Ποσοστό ανταποκρινόμενων στο τέλος της τυχαιοποιημένης περιόδου απόσυρσης (εβδομάδα 34) n (%) (95% CI)	31 (86,1) (70,5, 95,3)	10 (29,4) (15,1, 47,5)	
Διαφορά ποσοστού ανταπόκρισης (αναλογία πιθανοτήτων): οσιλοδροστάτη έναντι εικονικού φαρμάκου	13,7 (3,7, 53,4) τιμή p διπλής κατεύθυνσης <0.001		
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			Όλοι οι ασθενείς N=137
Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Ποσοστό με mUFC ≤ULN στην εβδομάδα 24 και χωρίς αύξηση δόσης μετά την εβδομάδα 12 (95% CI)			72 (52,6%) (43,9, 61,1)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης mUFC (mUFC ≤ULN) στην εβδομάδα 48			91 (66,4%) (57,9, 74,3)
Διάμεση τιμή mUFC και μεταβολή ποσοστού στην εβδομάδα 48			63,3 nmol/24 h (-87,9%)
mUFC: μέση ελεύθερη κορτιζόλη ούρων, ULN: ανώτερο όριο φυσιολογικού, CI: διάστημα αξιοπιστίας, ανταπόκριση: mUFC ≤ULN.			

Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε καρδιαγγειακές και μεταβολικές παραμέτρους (Πίνακας 3) και το 85,6% των ασθενών με διαθέσιμες αξιολογήσεις παρουσίασε βελτίωση σε τουλάχιστον ένα σωματικό χαρακτηριστικό της νόσου Cushing στην εβδομάδα 48.

Πίνακας 3 Καρδιαγγειακές και μεταβολικές παράμετροι

	Σημείο αναφοράς	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Σωματικό βάρος (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Περιφέρεια μέσης (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Η θεραπεία με οσιλοδροστάτη επίσης είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεις. Οι βελτιώσεις σε σχέση με το σημείο αναφοράς πάνω από την καθιερωμένη ελάχιστη σημαντική διαφορά (MID) παρατηρήθηκαν για την ποιότητα ζωής (QoL) με νόσο Cushing (συνολική βαθμολογία, υποκλίμακα Σωματικά Προβλήματα και υποκλίμακα Ψυχοκοινωνικά Ζητήματα), τη βαθμολογία στον δείκτη κατάστασης υγείας EQ-5D και στο BDI-II (κατάθλιψη). Η μέση συνολική βαθμολογία ποιότητας ζωής (QoL) με νόσο Cushing βελτιώθηκε από 42,2 στο σημείο αναφοράς σε 58,3 (+14,1, +52,4% μεταβολή από το σημείο αναφοράς) στην εβδομάδα 48.

Η αποτελεσματικότητα της οσιλοδροστάτης αξιολογήθηκε επίσης στην μελέτη C1201 σε εννέα ενήλικους Ιάπωνες ασθενείς με σύνδρομο Cushing χωρίς υπαιτιότητα της υπόφυσης. Στην μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με αδένωμα επινεφριδίων (n=5), σύνδρομο έκτοπης κορτικοτροπίνης (n=3) και ανεξάρτητη από ACTH μακροζώδη υπερπλασία επινεφριδίων (n=1) και αποτελείτο από περίοδο τιτλοποίησης δόσης 12 εβδομάδων (δόση έναρξης 2 mg δύο φορές ημερησίως), περίοδο συντήρησης 36 εβδομάδων και προαιρετική μακροπρόθεσμη παράταση. Στην εβδομάδα 12 (κύριο καταληκτικό σημείο) παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση (mUFC ≤ULN) σε 6 ασθενείς (66,7%) και μερική ανταπόκριση (μείωση της mUFC κατά τουλάχιστον 50%) σε έναν επιπρόσθετο ασθενή (11,1%). Η

διάμεση δόση που χρησιμοποιήθηκε κατά μέσο όρο στην μελέτη ήταν 2,6 mg/ημέρα (εύρος 1,3-7,5 mg/ημέρα). Η μέση διάρκεια της θεραπείας σε αυτή τη μελέτη ήταν 24 εβδομάδες και η μακροχρόνια έκθεση ήταν περιορισμένη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Isturisa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπερλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η οσιλοδροστάτη είναι μια εξαιρετικά διαλυτή, εξαιρετικά διαπερατή ουσία (BCS κατηγορία 1). Απορροφάται ταχέως ($t_{max} \sim 1$ h) και η από στόματος απορρόφηση στους ανθρώπους θεωρείται σχεδόν πλήρης. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται κατά την ημέρα 2.

Η συγχορήγηση με φαγητό δεν επηρέασε την απορρόφηση σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Σε μελέτη με υγιείς εθελοντές (n=20) η χορήγηση εφάπαξ δόσης 30 mg οσιλοδροστάτης με γεύμα υψηλό σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα την μέτρια μείωση της AUC και της C_{max} κατά 11% και 21%, αντίστοιχα και η διάμεση t_{max} καθυστέρησε από 1 ως 2,5 ώρες.

Καμία κλινικά σχετική συσσώρευση δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες. Ένα ποσοστό συσσώρευσης 1,3 υπολογίστηκε για εύρος δόσης 2 έως 30 mg.

Κατανομή

Ο διάμεσος φαινόμενος όγκος κατανομής (V_z/F) της οσιλοδροστάτης είναι περίπου 100 λίτρα. Η πρωτεϊνική δέσμευση της οσιλοδροστάτης και του κύριου μεταβολίτη της M34,5 είναι χαμηλή (λιγότερο από 40%) ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Η αναλογία συγκέντρωσης οσιλοδροστάτης στο αίμα προς πλάσμα είναι 0,85.

Η οσιλοδροστάτη δεν είναι υπόστρωμα για τους μεταφορείς OATP1B1 ή OATP1B3

Βιομετασχηματισμός

Σε μελέτη ADME με ανθρώπους σε υγιείς εθελοντές μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg [^{14}C]-οσιλοδροστάτης, ο μεταβολισμός κρίθηκε ως η πιο σημαντική οδός κάθαρσης για την οσιλοδροστάτη καθώς το ~80% της δόσης απεκκρίθηκε ως μεταβολίτες. Οι τρεις κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα (M34,5, M16,5 και M24,9) αντιπροσωπεύαν το 51%, 9% και 7% της δόσης, αντίστοιχα. Οι M34,5 και M24,9 έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από την οσιλοδροστάτη και κάποια συσσώρευση με τη χορήγηση δύο φορές την ημέρα είναι αναμενόμενη. Η μείωση της συμβολής της οσιλοδροστάτης στην AUC ραδιενέργειας με το χρόνο μετά τη δόση βρέθηκε να συνάδει στενά με αντίστοιχη αύξηση της συμβολής του M34,5.

Δεκατρείς μεταβολίτες ταυτοποιήθηκαν στα ούρα με τους κυρίους να είναι οι M16,5, M22 (ένα γλυκορουνίδιο του M34,5) και M24,9, με 17, 13 και 11% της δόσης αντίστοιχα. Ο σχηματισμός του κύριου μεταβολίτη στα ούρα M16,5 (άμεσο N-γλυκορουνίδιο) καταλύεται από τα UGT1A4, 2B7 και 2B10. Λιγότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε ως M34,5 (δι-οξυγονωμένη οσιλοδροστάτη) στα ούρα αλλά το 13% της δόσης ταυτοποιήθηκε ως M22 (γλυκορουνίδιο του M34,5). Ο σχηματισμός του M34,5 ήταν μη μεσολαβούμενος από CYP.

Πολλαπλά ένζυμα CYP και γλυκορουνοσιλοτρανσφεράσες UDP συνεισφέρουν στο μεταβολισμό της οσιλοδροστάτης και κανένα ένζυμο δεν συμμετάχει μόνο του περισσότερο από 25% στη συνολική κάθαρση. Τα κύρια CYP ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της οσιλοδροστάτης είναι τα

CYP3A4, 2B6 και 2D6. Η συνολική συνεισφορά των CYP είναι 26%, η συνολική συνεισφορά των UGT είναι 19% και ο μη μεσολαβούμενος από CYP ή UGT μεταβολισμός φάνηκε να συνεισφέρει στο 50% περίπου της συνολικής κάθαρσης. Επιπλέον η οσιλοδροστάτη έδειξε υψηλή εγγενή διαπερατότητα, χαμηλή αναλογία εκροής και μέτρια επίπτωση των αναστολέων στην αναλογία εκροής *in vitro*. Αυτό καταδεικνύει ότι η δυνατότητα για κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεταξύ ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν μεταφορείς ή μονήρες ένζυμο CYP ή UGT είναι μικρή.

Τα *in vitro* δεδομένα δείχνουν ότι οι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στη φαρμακολογική επίδραση της οσιλοδροστάτης.

Αποβολή

Η ημιζωή αποβολής της οσιλοδροστάτης είναι περίπου 4 ώρες.

Σε μελέτη ADME το μεγαλύτερο μέρος (91%) της ραδιενεργής δόσης της οσιλοδροστάτης αποβλήθηκε με τα ούρα και μόνο μια μικρή ποσότητα αποβλήθηκε στα κόπρανα (1,6% της δόσης). Το χαμηλό ποσοστό της δόσης που αποβλήθηκε με τα ούρα ως αμετάβλητη οσιλοδροστάτη (5,2%) υποδηλώνει ότι ο μεταβολισμός είναι η πιο σημαντική οδός κάθαρσης στους ανθρώπους.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση (AUC_{inf} και C_{max}) αυξήθηκε περισσότερο από δοσο-αναλογικά στο πλαίσιο του εύρους θεραπευτικών δόσεων.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (βλ. επίσης παράγραφο 4.5)

In vitro δεδομένα καταδεικνύουν ότι ούτε η οσιλοδροστάτη ούτε ο κύριος μεταβολίτης της M34,5 αναστέλλει τα παρακάτω ένζυμα και μεταφορείς σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 και MATE2-K. Καθώς η έκθεση στο M34,5 δεν έχει ακόμα καθοριστεί μετά από επαναλαμβανόμενη δόση, η κλινική σχετικότητα των *in vitro* αποτελεσμάτων αλληλεπιδράσεων φαρμάκων για το M34,5 είναι άγνωστη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μελέτη φάσης I με 33 άτομα με ποικίλους βαθμούς ηπατικής λειτουργίας με τη χρήση εφάπαξ δόσης 30 mg οσιλοδροστάτης η AUC_{inf} ήταν 1,4- και 2,7-φορές υψηλότερη στις ομάδες μέτριας (Child-Pugh B) και σοβαρής (Child-Pugh C) ηπατικής δυσλειτουργίας, αντίστοιχα. Η C_{max} ήταν 15 και 20% χαμηλότερη στις ομάδες μέτριας και σοβαρής δυσλειτουργίας. Η τελική ημιζωή αυξήθηκε στις 9,3 ώρες και 19,5 ώρες στις ομάδες μέτριας και σοβαρής δυσλειτουργίας. Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) δεν επηρέασε την έκθεση σε κάποιο σημαντικό βαθμό. Ο ρυθμός απορρόφησης δεν επηρεάστηκε από το βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μελέτη φάσης I σε 15 άτομα με ποικίλους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας με τη χρήση εφάπαξ δόσης 30 mg οσιλοδροστάτης, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη συστηματική έκθεση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική νόσο τελικού σταδίου και φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Φυλή/εθνικότητα και σωματικό βάρος

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου 20% υψηλότερη σε Ασιάτες ασθενείς σε σύγκριση με άλλες εθνικότητες. Το σωματικό βάρος δεν διαπιστώθηκε να είναι σημαντικός καθοριστικός παράγοντας σε αυτή τη διαφορά.

Ηλικία και φύλο

Η ηλικία και το φύλο δεν είχαν σημαντική επίπτωση στην έκθεση στην οσιλοδροστάτη σε ενήλικες. Ο αριθμός ηλικιωμένων ασθενών στις κλινικές μελέτες ήταν περιορισμένος (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το ήπαρ, τα γυναικεία όργανα αναπαραγωγής και τα επινεφρίδια ήταν τα κύρια όργανα-στόχοι. Το NOAEL για επιδράσεις στο ήπαρ, στα όργανα αναπαραγωγής και στα επινεφρίδια σε μακροπρόθεσμες μελέτες (26- και 39-εβδομάδες) ήταν τουλάχιστον τέσσερις φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση με βάση την AUC. Ευρήματα από το ΚΝΣ (επιθετικότητα, υπερευαισθησία στο άγγιγμα και αυξημένη ή μειωμένη δραστηριότητα) παρατηρήθηκαν στον αρουραίο, τον ποντικό και τον σκύλο. Το επίπεδο μη παρατήρησης ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για τις επιδράσεις στο ΚΝΣ ήταν περίπου η 2πλάσια ανθρώπινη ελεύθερη C_{max} με βάση τα περισσότερα ευαίσθητα είδη.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Οι εξετάσεις γονιδιοτοξικότητας που διενεργήθηκαν *in vitro* σε βακτηριακά συστήματα και *in vitro* και *in vivo* σε συστήματα θηλαστικών με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση δεν υποδηλώνουν σχετικό κίνδυνο στους ανθρώπους. Σε μελέτες καρκινογένεσης με αρουραίους και ποντίκια παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικού αδενώματος/καρκινώματος (σε χαμηλότερες δόσεις στα αρσενικά άτομα από ό,τι στα θηλυκά) και νεοπλαστικές μεταβολές θηλακιδώδους αδενώματος/καρκινώματος θυρεοειδούς (μόνο στους αρσενικούς αρουραίους). Τα ευρήματα είναι πιθανώς ειδικά για τα τρωκτικά και δεν θεωρείται ότι σχετίζονται με τους ανθρώπους.

Γονιμότητα και αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες αναπαραγωγής σε κουνέλια και αρουραίους έδειξαν τοξικότητα για το βρέφος, εμβρυοτοξικότητα (αυξημένη αναρρόφηση και μειωμένη βιωσιμότητα του εμβρύου, μειωμένο βάρος του εμβρύου, εξωτερικές δυσμορφίες και σπλαγγχικές και σκελετικές μεταβολές) και τερατογένεση σε τοξικές δόσεις για την μητέρα. Το NOAEL ήταν 10 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση (AUC) στην αναπτυξιακή μελέτη πριν και μετά από την γέννηση και 8 με 73 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση (AUC) σε μελέτη γονιμότητας αρουραίων και πρώιμης εμβρυονικής ανάπτυξης. Το επίπεδο μη παρατήρησης ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για μητέρες και έμβρυα ήταν 0,6 φορές η ανθρώπινη έκθεση (AUC).

Τοξικότητα στη νεαρή ηλικία

Τα ευρήματα τοξικότητας σε αρουραίους νεαρής ηλικίας εμφάνισαν σε μεγάλο βαθμό συνέπεια με τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες ενήλικων αρουραίων. Παρατηρήθηκε καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης στις υψηλές δόσεις χωρίς επιπτώσεις στη συνολική αναπαραγωγική απόδοση ή στις παραμέτρους μετά από μια περίοδο ανάκαμψης 6 εβδομάδων. Δεν υπήρξαν επιπτώσεις στην ανάπτυξη των μακρών οστών ή στην συμπεριφορική απόδοση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Μαννιτόλη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Λεπτό υμένιο επικάλυψης

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης

1 mg δισκίο

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

5 mg δισκίο

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

10 mg δισκίο

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Alu/Alu συσκευασίες κυψέλης των 10 δισκίων.
Οι συσκευασίες περιέχουν 60 δισκία (6 συσκευασίες κυψέλης των 10 δισκίων).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Isturisa 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1407/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

09 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ων) που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isturisa 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οσιλοδροστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg οσιλοδροστάτης (ως φωσφορική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1407/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Isturisa 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isturisa 1 mg δισκία
οσιλοδροστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Recordati Rare Diseases

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isturisa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οσιλοδροστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg οσιλοδροστάτης (ως φωσφορική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1407/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Isturisa 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isturisa 5 mg δισκία
οσιλοδροστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Recordati Rare Diseases

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isturisa 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οσιλοδροστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg οσιλοδροστάτης (ως φωσφορική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1407/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Isturisa 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isturisa 10 mg δισκία
οσιλοδροστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Recordati Rare Diseases

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Isturisa 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Isturisa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Isturisa 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οσιλοδροστάτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Isturisa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isturisa
3. Πώς να πάρετε το Isturisa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Isturisa
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Isturisa και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Isturisa

Το Isturisa είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία οσιλοδροστάτη.

Ποια είναι η χρήση του Isturisa

Το Isturisa χρησιμοποιείται σε ενήλικες για την αντιμετώπιση του ενδογενούς συνδρόμου Cushing. Πρόκειται για μια διαταραχή κατά την οποία το σώμα παράγει υπερβολική ποσότητα μιας ορμόνης που ονομάζεται κορτιζόλη. Η υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης μπορεί να οδηγήσει σε διάφορα συμπτώματα όπως η αύξηση του σωματικού βάρους (συγκεκριμένα γύρω από την μέση), το πανσεληνοειδές πρόσωπο, η συχνή εμφάνιση μωλώπων, η ακανόνιστη εμμηνορρυσία, η υπερβολική τριχοφυΐα στο σώμα και στο πρόσωπο και γενικά το αίσθημα αδυναμίας, κόπωσης ή αδιαθεσίας.

Πώς λειτουργεί το Isturisa

Το Isturisa εμποδίζει το βασικό ένζυμο που παράγει την κορτιζόλη στα επινεφρίδια. Ως αποτέλεσμα μειώνεται η υπερπαραγωγή κορτιζόλης και βελτιώνονται τα συμπτώματα του ενδογενούς συνδρόμου Cushing.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Isturisa

Μην πάρετε το Isturisa:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οσιλοδροστάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Isturisa.

Αν κάτι από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Isturisa:

- αν έχετε καρδιακή διαταραχή ή διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, όπως ακανόνιστος καρδιακός παλμός, συμπεριλαμβανομένης μιας διαταραχής που ονομάζεται σύνδρομο παράτασης QT (παράταση διαστήματος QT).
- αν έχετε ηπατοπάθεια. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση του Isturisa για εσάς.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως αν εμφανίσετε δύο ή περισσότερα συμπτώματα από τα ακόλουθα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Isturisa. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι έχετε επινεφριδιακή ανεπάρκεια (χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης):

- αδυναμία
- ζάλη
- κόπωση
- απώλεια όρεξης
- ναυτία (τάση για έμετο)
- έμετος

Εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξέταση αίματος ή/και ούρων πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό γίνεται για να εντοπίσει τυχόν πιθανές ανωμαλίες στα επίπεδα μαγνησίου, ασβεστίου και καλίου και επίσης για να μετρήσει τα επίπεδα κορτιζόλης. Ανάλογα με τα αποτελέσματα ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει μια ανεπιθύμητη επίδραση (ονομάζεται παράταση QT) στη λειτουργία της καρδιάς. Κατά συνέπεια, ο γιατρός σας θα ελέγξει αν υπάρχει αυτή η επίδραση κάνοντας σας ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν ξεκινήσετε την θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν το σύνδρομο Cushing από το οποίο πάσχετε προκαλείται από έναν καλοήγη όγκο (που ονομάζεται αδένωμα) στην υπόφυση, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει τη διακοπή της θεραπείας σας εφόσον η αξονική τομογραφία της υπόφυσης δείξει ότι το αδένωμα έχει εξαπλωθεί σε γειτονικές περιοχές.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό είναι επειδή υπάρχει έλλειψη δεδομένων για αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Isturisa

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα που μπορεί να έχουν ανεπιθύμητη επίδραση (ονομάζεται παράταση QT) στη λειτουργία της καρδιάς. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό όπως η κινιδίνη, η σοταλόλη και η αμιοδαρόνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αλλεργίες (αντιισταμινικά), αντικαταθλιπτικά όπως η αμιρυπτιλίνη και φάρμακα για διαταραχές της ψυχικής υγείας (αντιψυχωσικά), αντιβιοτικά περιλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδια, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλες και άλλα φάρμακα για τη νόσο του Cushing (πασιρεοτίδη, κετοκοναζόλη)
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αναπνευστικών προβλημάτων) ή τιζανιδίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μυϊκού πόνου ή/και μυϊκής κράμπας)

Κόση και θηλασμός

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού εκτός εάν ο γιατρός σας σας έχει συμβουλέψει να το κάνετε. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας

πριν πάρετε το Isturisa.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον μία ακόμα εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Ρωτήστε τον γιατρό σας για την ανάγκη για αντισύλληψη πριν ξεκινήσετε τη λήψη Isturisa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ζάλη και κόπωση μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Isturisa. Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα αν έχετε αυτά τα συμπτώματα.

3. Πώς να πάρετε το Isturisa

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση έναρξης είναι δύο δισκία του 1 mg δύο φορές την ημέρα (περίπου κάθε 12 ώρες). Ασθενείς Ασιατικής καταγωγής και ασθενείς με ηπατική νόσο μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερη δόση έναρξης (ένα δισκία 1 mg δύο φορές την ημέρα).

Αφού ξεκινήσετε την θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας. Αυτό θα εξαρτηθεί από το πώς θα ανταποκριθείτε στην θεραπεία. Η υψηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 30 mg δύο φορές την ημέρα.

Τα δισκία Isturisa λαμβάνονται από το στόμα και μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς φαγητό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Isturisa από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Isturisa από την κανονική και δεν νιώθετε καλά (για παράδειγμα αν αισθάνεστε αδυναμία, ζάλη, κόπωση, ναυτία ή νοιώθετε ότι πρέπει να κάνετε εμετό) ή αν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με γιατρό ή νοσοκομείο για παροχή συμβουλών αμέσως. Μπορεί να χρειαστεί ιατρική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Isturisa

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αντιθέτως, απλά περιμένετε να έρθει η ώρα για την επόμενη δόση σας και πάρτε εκείνη τη δόση στην προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Isturisa

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Isturisa εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας. Αν σταματήσετε τη θεραπεία σας με το Isturisa, τα συμπτώματά σας μπορεί να επιστρέψουν.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Παρακαλείστε να δείξετε ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα:

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε καρδιακή διαταραχή ή διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, όπως γρήγορο και ακανόνιστο καρδιακό παλμό ακόμα και όταν είστε σε ηρεμία, αίσθημα παλμού σκοτοδείνης ή λιποθυμία (αυτό θα μπορούσε να είναι σημάδι νόσου που ονομάζεται παράταση QT), μια ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν έχετε συνδυασμό δύο ή περισσότερων από αυτά

τα συμπτώματα: αδυναμία, ζάλη, κόπωση (κούραση), απώλεια όρεξης, ναυτία (τάση για έμετο), έμετο. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι έχετε επινεφριδιακή ανεπάρκεια (χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης), μια ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται όταν το Isturisa μειώνει την ποσότητα κορτιζόλης κατά πολύ. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε περιόδους αυξημένου άγχους. Ο γιατρός σας θα το αντιμετωπίσει αυτό με τη χρήση ενός ορμονικού φαρμάκου ή με την προσαρμογή της δόσης του Isturisa.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- έμετος
- ναυτία (τάση για έμετο)
- διάρροια
- κοιλιακό άλγος
- κόπωση (κούραση)
- συσσώρευση υγρού που οδηγεί σε πρήξιμο (οίδημα), ιδιαίτερα στους αστραγάλους
- παθολογικές εξετάσεις αίματος (αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, αυξημένα επίπεδα αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης, που ονομάζεται επίσης ACTH, χαμηλά επίπεδα καλίου)
- μειωμένη όρεξη
- ζάλη
- μυαλγία (πόνος στους μύες)
- αρθραλγία (πόνος στις αρθρώσεις)
- κεφαλαλγία
- εξάνθημα
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 σε 10 άτομα):

- γρήγορος καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας)
- παθολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
- λιποθυμία (συγκοπή)
- υπερβολική ανάπτυξη τριχοφυΐας στο πρόσωπο ή στο σώμα (υπερτρίχωση)
- ακμή

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Isturisa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψάλης μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Isturisa

- Η δραστική ουσία είναι η οσιλοδροστάτη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg οσιλοδροστάτης, 5 mg οσιλοδροστάτης ή 10 mg οσιλοδροστάτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Στον πυρήνα του δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαννιτόλη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό, κολοειδές άνυδρο πυρίτιο.
 - Στην επικάλυψη το δισκίου: υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξειδία (E172, βλ. παρακάτω), πολυαιθυλενογλυκόλη και ταλκης.
 - Τα Isturisa 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει σιδήρου οξείδιο κίτρινο και σιδήρου οξείδιο ερυθρό.
 - Τα Isturisa 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν σιδήρου οξείδιο κίτρινο.
 - Τα Isturisa 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχουν σιδήρου οξείδιο μέλαν.

Εμφάνιση του Isturisa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Isturisa είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα δισκία του 1 mg είναι ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά με την ένδειξη “Y1” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Η διάμετρος είναι περίπου 6,1 mm.

Τα δισκία των 5 mg είναι κίτρινα, στρογγυλά με την ένδειξη “Y2” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Η διάμετρος είναι περίπου 7,1 mm.

Τα δισκία των 10 mg είναι ανοιχτού πορτοκαλί καφέ χρώματος, στρογγυλά με την ένδειξη “Y3” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Η διάμετρος είναι περίπου 9,1 mm.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την οσιλοδροστάτη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη μυαλγία και την αρθραλγία από κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης σε ορισμένες περιπτώσεις μιας στενής χρονικής σχέσης και μιας θετικής παύσης πρόκλησης, και δεδομένου ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιολογική σχέση μεταξύ της οσιλοδροστάτης και της μυαλγίας και της αρθραλγίας αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο πόρισμα ότι οι πληροφορίες για τα προϊόντα που περιέχουν οσιλοδροστάτη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την οσιλοδροστάτη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) οσιλοδροστάτη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.