

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Isturisa 1 mg pilloli miksija b'rita  
Isturisa 5 mg pilloli miksija b'rita  
Isturisa 10 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Isturisa 1 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha fosfat osilodrostat li jikkorrispondi għal 1 mg osilodrostat.

Isturisa 5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha fosfat osilodrostat li jikkorrispondi għal 5 mg osilodrostat.

Isturisa 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha fosfat osilodrostat li jikkorrispondi għal 10 mg osilodrostat.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Isturisa 1 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli ta' lewn isfar mitfi, tondi, bikonvessi bix-xfar imċanfra, mhux maqsuma, imnaqqxa b'"1" fuq naħa waħda. Dijametru ta' madwar 6.1 mm.

Isturisa 5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli ta' lewn isfar, tondi, bikonvessi bix-xfar imċanfra, mhux maqsuma, imnaqqxa b'"5" fuq naħa waħda. Dijametru ta' madwar 7.1 mm.

Isturisa 10 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli ta' lewn kannella fl-oranġjo mitfi, tondi, bikonvessi bix-xfar imċanfra, mhux maqsuma, imnaqqxa b'"10" fuq naħa waħda. Dijametru ta' madwar 9.1 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Isturisa huwa indikat għat-treatment tas-sindrom ta' Cushing endoġenu fl-adulti.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbada taht is-superviżjoni ta' tobba bl-esperjenza fl-endokrinoloġija jew fil-mediċina tal-intern u li b'aċċess għall-faċilitajiet xierqa biex jimmonitoraw ir-risponsi bijokimiċi minhabba li d-doża trid tiġi aġġustata skont il-htigijiet terapewtiċi tal-pazjent, abbażi tan-normalizzazzjoni tal-livelli tal-kortisol.

### Požoloġija

Id-doża inizjali rakkomandata ta' osilodrostat hi ta' 2 mg darbtejn kuljum. Għal pazjenti b'għerūq Ażjatiċi, hija rakkomandata doża inizjali mnaqqsa ta' 1 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża tista' tiżdied bil-mod il-mod (inizjalment b'żidiet fid-doża ta' 1 jew 2 mg) skont ir-rispons u tollerabbiltà tal-individwu, bil-għan li jintlaħqu livelli normali ta' kortisol. Huwa rakkomandat li l-livelli tal-kortisol (eż. kortisol liberu awrinarju wara 24 siegħa, kortisol fis-serum/plażma) ikunu mmonitorati bejn kull ġimgħa u ġimagħtejn sakemm jinżamm rispons kliniku xieraq. Wara, wiehed jista' jikkunsidra monitoraġġ anqas frekwenti kif indikat klinikament, sakemm ma jkunx hemm raġunijiet għal monitoraġġ addizzjonali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Iż-żidiet fid-doża m'għandhomx ikunu aktar spissi minn darba fil-ġimgħa jew f'ġimagħtejn u għandhom isehhu skont ir-riżultati tal-evalwazzjonijiet tal-kortisol u skont ir-rispons kliniku tal-individwu.

Id-doża ta' osilodrostat għandha titnaqqas jew it-trattament jitwaqqaf temporanjament jekk il-livelli tal-kortisol huma taht l-anqas limitu tan-normalità, jew jekk ikun hemm tnaqqis mghaġġel fil-livelli tal-kortisol lejn l-iktar parti baxxa tal-firxa tan-normalità, jew jekk il-pazjent għandu sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu ipokortisolizmu (ara sezzjoni 4.4). Isturisa jista' jerga' jinbada wara li jgħaddu s-sintomi b'doża aktar baxxa, kemm-il darba l-livelli tal-kortisol ikunu oghla mill-anqas limitu tan-normalità fin-nuqqas ta' sostitut tal-glukokortikoidi. Sabiex ikunu kkontrollati reazzjonijiet avversi oħrajn issuspettati fi kwalunkwe mument waqt it-trattament jaf ikun mehtieg ukoll tnaqqis temporanju tad-doża jew interruzzjoni temporanja tat-trattament.

Id-doża ta' manutenzjoni tas-soltu fi studji kliniċi varjat bejn 2 u 7 mg darbtejn kuljum.

Id-doża massima rakkomandata ta' Isturisa hi ta' 30 mg darbtejn kuljum.

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent għandu jiehu d-doża preskritta fil-hin skedat li jmiss; id-doża li jmiss m'għandhiex tittiehed darbtejn.

### Pazjenti anzjani (65 sena jew aktar)

Ma teżisti l-ebda evidenza li tissuġġerixxi l-htieġa ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Madanakollu, id-*data* dwar l-użu ta' osilodrostat f'din il-popolazzjoni hija limitata u Isturisa għandu għalhekk jintuża b'għaqal f'dan il-grupp ta' età.

### Indeboliment tal-kliewi

Mhuwiex mehtieg aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Il-livelli tal-kortisol liberu awrinarju (UFC) għandhom ikunu interpretati b'kawtela f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi, minhabba tnaqqis fl-eskrezzjoni tal-UFC. Għandhom jitqiesu metodi alternattivi għall-monitoraġġ tal-kortisol f'dawn il-pazjenti.

### Indeboliment tal-fwied

Mhuwiex mehtieg aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (Child-Pugh A). F'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B), id-doża inizjali rakkomandata hi ta' 1 mg darbtejn kuljum. F'każ ta' pazjenti b'indeboliment epatiku gravi (Child-Pugh C), id-doża inizjali rakkomandata hi ta' 1 mg darba kuljum filgħaxija, b'żieda inizjali ta' 1 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Id-*data* dwar l-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ aktar frekwenti tal-funzjoni adrenali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied waqt li qed

tiżdied id-doża.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Isturisa fit-tfal li għandhom anqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Tista' tiegħu Isturisa mal-ikel jew waħdu.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Ipokortisolizmu

L-inibizzjoni tas-sintezi tal-kortisol b'osilodrostat wasslet għal episodji relatati mal-ipkortizolimžu fosthom is-sindrom ta' astinenza mill-kortisol (tnaqqis sintomatiku tal-livelli tal-kortisol, imma xorta aktar mill-inqas limitu tal-firxa tan-normalità) u insuffiċjenza adrenali (il-livelli tal-kortisol taħt il-firxa tan-normalità).

Il-livelli tal-kortisol għandhom ikunu mmonitorati b'intervalli regolari (ara sezzjoni 4.2), minhabba li jistgħu jsejtnu episodji b'rabta mal-ipokortisolizmu fi kwalunkwe żmien matul it-trattament. Huwa rakkomandat li jkun hemm aktar osservazzjoni b'mod speċjali waqt kundizzjonijiet li jwasslu biex tiżdied id-domanda għall-kortisol, fosthom stress fiżiku jew psikoloġiku, jew meta jkun hemm tibdiliet fil-medikazzjonijiet konkometanti li jafu jaffettwaw l-espożizzjoni ta' osilodrostat (ara sezzjoni 4.5). Huwa rakkomandat li jintużaw metodi fil-laboratorju li ma jesibixxux reattività msallba sinjifikanti ma' perkursuri tal-kortisol bħalma huma 11-deoksikortisol li jistgħu jogħlew matul it-trattament b'osilodrostat.

Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar sinjali u sintomi assoċjati mal-ipokortisolizmu (eż. dardir, rimettar, għeja, uġiġh fl-addome, nuqqas ta' aptit u sturdament).

Pazjenti sintomatiċi għandhom ikunu mmonitorati minhabba pressjoni baxxa, iponatremija, iperkalċemija u/jew ipoglicemija. Jekk ikun hemm suspett ta' ipokortisolizmu, għandhom jitkejlu l-livelli tal-kortisol u jitqies tnaqqis jew twaqqif temporanju tad-doża ta' osilodrostat. Jekk hemm bżonn, għandha tinbeda s-sostituzzjoni tal-kortikosteroidi. Isturisa jista' jerga' jinbeda wara li jgħaddu s-sintomi b'doża aktar baxxa, kemm-il darba l-livelli tal-kortisol ikunu oghla mill-anqas limitu tan-normalità fin-nuqqas ta' sostitut tal-glukokortikoidi.

#### Titwil tal-QTc

Waqt studju profund tal-QT, osilodrostat kien assoċjat ma' titwil tal-intervall tal-QT dipendenti mid-doża (żieda stmata fil-medja massima tal-QTcF ta' +5.3 ms bl-ogħla doża rakkomandata ta' 30 mg) li jaf iwassal għal aritmija kardijaka (ara sezzjoni 5.1). Kienu rappurtati reazzjonijiet avversi minhabba t-titwil tal-QT u r-riżultati tal-ECG rilevanti klinikament waqt studji kliniċi.

Għandu jsir ECG qabel it-tnedija tat-trattament b'Isturisa, fi żmien ġimgħa wara li jibda t-trattament, u wara kif indikat klinikament. Jekk l-intervall tal-QTc jaqbeż l-480 ms qabel it-trattament jew waqtu, huwa rakkomandat li ssir konsulta kardjoloġika. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża titnaqqas jew titwaqqaf.

Kwalunkwe ipokalemija, ipokalċemija jew ipomanjeżemija għandhom ikunu korretti qabel ma jingħata Isturisa u l-livelli tal-elettroliti għandhom ikunu mmonitorati minn żmien għal żmien matul it-terapija.

Isturisa għandu jintuża b'għaqal u wiehed għandu jiżen kif jixraq il-benefiċċji u r-riskji f'pazjenti li għandhom fatturi riskjużi li jwasslu għal titwil tal-QT fosthom:

- is-sindrom ta' QT twil kongenitali,
- mard kardjovaskulari sinjifikanti (li jinkludi insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardijaku reċenti, angina instabbli, takikardija ventrikulari sostnuta, imblokk kardijakuk avvanzat u bradiarritmija qawwija klinikament), u
- prodotti mediċinali konkomitanti magħrufin li jtaqlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5).

Jekk Isturisa jintuża f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju, huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti bl-ECG.

### Tkabbir ta' tumur kortikotrofiku

It-twaqqif tal-kura b'osilodrostat għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw invażività tat-tumur kortikotrofu verifikata b'MRI waqt il-kura.

### L-użu flimkien ma' inibituri jew indutturi qawwija tal-enzimi

Qed jingħata l-parir sabiex wiehed joqgħod attent u jissorvelja mill-qrib meta jingħataw jew jitwaqqfu prodotti mediċinali flimkien li jinibixxu jew jinduċu b'qawwa waqt it-trattament b'osilodrostat (ara sezzjoni 4.5), minhabba li dan jaf jaffettwa l-espożizzjoni ta' osilodrostat u jista' jwassal għal riskju ta' episodji avversi (minhabba zieda potenzjali fl-espożizzjoni) jew ta' effikaċja mnaqqsa (minhabba tnaqqis potenzjali fl-espożizzjoni).

### Nisa li jistgħu joħorgu tqal

Isturisa jista' jikkawża ħsara lill-fetu. Għandu jkun ivverifikat jekk mara li jista' jkollha t-tfal hijiex tqila jew le qabel it-tneċċja ta' Isturisa, u dawn il-pazjenti għandhom jitwissew dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu u dwar il-bżonn li jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas gimgha wara li jkun twaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Interazzjonijiet farmakodinamiċi potenzjali

L-għoti flimkien ta' osilodrostat ma' terapiji oħrajn magħrufin li jaffettwaw l-intervall tal-QT jista' jwassal biex jitwal il-QT f'pazjenti b'disturbi ritmiċi kardijaċi magħrufin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Għandu jiġi kkunsidrat perjodu ta' washout meta wiehed jaqleb minn prodotti oħrajn magħrufin li jaffettwaw l-intervall tal-QT bħalma huma pasireotide jew ketoconazole.

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetiċi ta' osilodrostat

Il-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet kliniċi bejn mediċina u oħra (DDI) meta jingħataw flimkien prodotti mediċinali li jinibixxu t-trasportaturi jew meta tingħata enzima waħidha ta' CYP jew UGT huwa baxx (ara sezzjoni 5.2).

### Inibituri qawwija tal-enzima

Wiehed għandu joqgħod attent meta waqt it-trattament b'osilodrostat jiddaħħlu jew jitwaqqfu prodotti mediċinali mogħtija flimkien li jinibixxu b'qawwa enzimi multipli (ara sezzjoni 4.4).

### Indutturi qawwija tal-enzima

Wiehed għandu joqgħod attent meta waqt it-trattament b'osilodrostat jiddaħħlu jew jitwaqqfu prodotti mediċinali mogħtija flimkien li jinduċu b'qawwa enzimi multipli (eż. rifampin) (ara sezzjoni 4.4).

## Effetti ta' osilodrostat fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħrajn

Minhabba li osilodrostat u l-metabolit ewlieni tiegħu M34.5 jistgħu jinibixxu u/jew jinduċu enzimi u trasportaturi multipli, qed jingħata l-parir li wiehed għandu joqgħod attent b'mod generali meta osilodrostat jingħata flimkien ma' enzima sensitiva jew sottostrati ta' trasportaturi b'indici terapewtiku dejjaq. Hawn taht għandek issib sommarju tad-*data* interattiva disponibbli (ara wkoll sezzjoni 5.2).

### Studji kliniċi

Fi studju b'voluntiera b'saħħithom (n=20) l-użu ta' doża singola ta' 50 mg osilodrostat u taħlita ta' mediċini oħrajn, instab li osilodrostat kien inibitur ħafif ta' CYP2D6 u CYP3A4/5, inibitur ħafif sa moderat ta' CYP2C19, u inibitur moderat ta' CYP1A2.

- CYP2D6 – Proporzjon ġeometriku medju tal-AUC ta' 1.5 għal dextromethorphan (substrat ta' CYP2D6) meta dożat b'osilodrostat meta mqabbel ma' meta jiġi dożat waħdu.
- CYP3A4 – Proporzjon ġeometriku medju tal-AUC ta' 1.5 għal midazolam (substrat ta' CYP3A4) meta dożat b'osilodrostat meta mqabbel ma' meta jiġi dożat waħdu.
- CYP2C19 – Proporzjon ġeometriku medju tal-AUC ta' 1.9 għal omeprazole (substrat ta' CYP2C19) meta dożat b'osilodrostat meta mqabbel ma' meta jiġi dożat waħdu. Madankollu, ġie osservat sinjal *in vitro* ta' inibizzjoni li tiddependi fuq iż-żmien, u għalhekk il-konsegwenza wara doża ripetuta mhijiex ċara. Osilodrostat għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien ma' substrati sensitivi ta' CYP2C19 b'indici terapewtiku dejjaq.
- CYP1A2 – Proporzjon ġeometriku medju tal-AUC ta' 2.5 għall-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) meta dożat b'osilodrostat meta mqabbel ma' meta jiġi dożat waħdu. Madankollu, ġie osservat sinjal *in vitro* ta' induzzjoni għal CYP1A2, u għalhekk il-konsegwenza wara doża ripetuta mhijiex ċara. Osilodrostat għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien ma' substrati sensitivi ta' CYP1A2 b'indici terapewtiku dejjaq bħal theophylline u tizanidine.

Fi studju b'voluntiera b'saħħithom (n=24), osilodrostat (30 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem qabel l-għoti konkominanti ma' kontraċettiv orali kkombinat li fih 0.03 mg etinil estradijolu u 0.15 levonorgestrolu u kompli għal 5 ijiem oħra) ma kellux effetti sinjifikanti klinikament fuq il-livelli tal-AUC u s-C<sub>max</sub> tal-etinil estradijolu (medja tal-proporzjon ġeometriku: 1.03 u 0.88, rispettivament) u tal-AUC ta' levonorgestrel (medja tal-proporzjon ġeometriku: 1.02). Is-C<sub>max</sub> ta' levonorgestrel niżel ħarira barra mill-firxa ta' bijoekwivalenza aċċettabbli (medja tal-proporzjon ġeometriku: 0.86; intervall ta' kunfidenza ta' 90%: 0.737-1.00. L-effetti ta' perjodu itwal ta' induzzjoni u interazzjoni ma' kontraċettivi ormonali oħrajn ma' gewx studjati (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

### Data in vitro

*Data in vitro* għal osilodrostat u l-metaboliti ewlenin tiegħu M34.5 tissuġġerixxi potenzjal kemm għal inibizzjoni kif ukoll għal induzzjoni għal CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4/5, potenzjal għal inibizzjoni li tiddependi fuq iż-żmien ta' CYP2C19 u potenzjal inibitorju għal CYP2E1 u UGT1A1. Ma jistax ikun eskluż li osilodrostat jista' jaffettwa l-espożizzjoni tas-sottostrati sensitivi għal dawn l-enzimi.

*Data in vitro* għal osilodrostat u l-metabolit ewlieni tiegħu M34.5 tissuġġerixxi potenzjal inibitorju għal OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 u MATE1. Ma jistax jiġi eskluż li osilodrostat jista' jaffettwa l-esponiment ta' substrati sensitivi għal dawn it-trasportaturi.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Skont *data* preklinika, osilodrostat jista' jwassal għal ħsara lil fetu meta jingħata lil mara tqila. Huwa rakkomandat li qabel it-tnedija tat-trattament għandu jsir test tat-tqala lil nisa li jistgħu joħorġu tqal. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa mill-inqas ġimgħa wara t-trattament. Jekk jintużaw kontraċettivi ormonali apparti l-kombinazzjoni orali ta' etinil estradijolu u levonorgestrolu, huwa rakkomandat metodu ieħor ta' kontraċezzjoni barriera (ara sezzjoni 4.5).

## Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' osilodrostat f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Isturisa m'ghandux jintuża waqt it-tqala u fin-nisa li jistghu joħorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċettiv.

## Treddiġh

Mhux magħruf jekk osilodrostat jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Isturisa u għal mill-inqas ġimgħa wara t-trattament.

## Fertilità

M'hemmx informazzjoni dwar l-effett ta' osilodrostat fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji fost l-annimali wrew effetti fuq iċ-ċiklu mestrwali u fuq il-fertilità tal-mara fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Isturisa jaf għandu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jitwisew dwar il-potenzjal ta' sturdament u għeja (ara sezzjoni 4.8) u għandhom jinghataw il-parir li ma jsuqux jew ihaddmu magni jekk ikun hemm dawn is-sintomi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Total ta' 210 pazjenti bil-marda ta' Cushing ġew ittrattati b'osilodrostat fl-istudji piviali ta' Fażi III. L-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs, adverse drug reactions) frekwenti (incidenza ta'  $\geq 10\%$ ) irrappurtati fl-istudji piviali ta' Fażi III (C2301 u C2302) b'Isturisa kienu insuffiċjenza adrenali (ara sezzjoni 4.4 Twissijiet u prekawzjonijiet), għeja, edima, rimettar, dardir, nuqqas ta' aptit, uġiġh ta' ras, sturdament, pressjoni baxxa, artralġja, majalġja, takikardija u zieda tat-testosteron fid-demm.

Il-profil tas-sigurtà ta' Isturisa ġeneralment kien konsistenti fit-tipi kollha ta' sindrome ta' Cushing studjati fil-provi kliniċi.

#### Tabulazzjoni tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina mill-provi kliniċi

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina (Tabella 1) huma elenkati skont is-sistema ta' klassifika tal-organi MedDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi mhux mixtieqa tal-medicina qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. F'kull ġabra ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa tal-medicina huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina tissejjes fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi tal-medicina**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Kategorija ta' frekwenza</b>	<b>Terminu ppreferut*</b>
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Komuni ħafna	Insuffiċjenza adrenali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Ipokalemija, nuqqas ta' aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Sturdament, uġiġh ta' ras
	Komuni	Sinkope
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna	Takikardija

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Kategorija ta' frekwenza	Terminu ppreferut*
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Pressjoni baxxa
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Rimettar, dardir, dijarea, uġiġh fl-addome
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Raxx, irsutizmu**, akne**
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Majalgja, artralġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Għeja, edema
	Komuni	Telqa
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Żieda tat-testosteron fid-demm**, żieda tal-kortikotrofina fid-demm
	Komuni	Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma, żieda fit-transaminasi
* Xi termini jindikaw terminu miġmugħ ta' żewġ termini jew aktar ippreferuti mill-MedDRA meqjusa li jixxiebhru klinikament. It-terminu "insuffiċjenza adrenali" tinkludi t-termini defiċjenza tal-glukokortikoidi, insuffiċjenza adrenokortikali gravi, sindrom tal-astinenza ta' steroidi, tnaqqis fil-kortisol liberu awrinarju, tnaqqis tal-kortisol		
** Osservati f'pazjenti nisa.		

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa magħżula

L-inibizzjoni ta' CYP11B1 b'osilodrostat hija assoċjata mal-akkumulazzjoni tal-prekursur tal-isterojdi adrenali u ma' żidiet fit-testosteron. Fi studju kliniku b'osilodrostat, il-livelli medji tat-testosteron f'pazjenti nisa żdied minn għoli normali fil-linja bażi għal oġhla mil-limitu massimu tal-firxa tan-normalità. Iż-żidiet treġġgħu lura meta twaqqaf it-trattament. Iż-żieda fit-testosteron kienet assoċjata ma' każijiet hfiyf sa moderati ta' irsutizmu jew akne f'sottograpp tal-pazjenti.

Kienet osservati valuri ACTH ta' aktar minn 10 darbjet il-limitu tan-normalità f'uħud mill-pazjenti bil-marda ta' Cushing ittrattati b'osilodrostat waqt studji kliniċi (ara sezzjoni 5.1) u jafu jkunet assoċjati ma' valuri tal-kortisol taħt l-anqas limitu tan-normalità.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva tista' twassal għal ipokortisolizmu gravi. Is-sinjali u s-sintomi li jissuġġerixxu ipokortisolizmu jistgħu jinkludu dardir, rimettar, għeja, pressjoni baxxa, uġiġh fl-addome, nuqqas ta' aptit, sturdament u sinkope.

F'każ li hemm suspett ta' doża eċċessiva, Isturisa għandu jitwaqqaf, il-livelli tal-kortisol jiġu ċekkati, u jekk hemm bżonn jinbdeu supplimenti ta' kortikosteroidi. Jista' jkun hemm bżonn ta' sorveljanza mill-qrib li tinkludi monitoraġġ tal-intervall tal-QT, tal-pressjoni tad-demm, tal-glukożju, tal-bilanċ bejn il-fluwidu u l-elettroliti sakemm il-qagħda tal-pazjent ma tkunx stabbli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antikortikosteroidi, Kodiċi ATC: H02CA02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Osilodrostat hu inibitur tas-sintezi tal-kortisol. Għandu l-qawwa li jinibixxi 11 $\beta$ -idrossila (CYP11B1), l-enzima responsabbli mill-aħħar stadju tal-s tal-kortisol fil-glandola adrenali.

L-inibizzjoni ta' CYP11B1 hi assoċjata mal-akkumulazzjoni ta' prekursori bħalma hu 11-deoksikortisol u l-aċċelerazzjoni ta' bijosintezi adrenali li tinkludi l-androġeni. Fil-marda ta' Cushing, il-waqgħa tal-konċentrazzjoni tal-kortisol fil-plażma tqanqal ukoll is-sekrezzjoni ta' ACTH, permezz tal-mekkaniżmu ta' retroazzjoni li jgħaġġel il-bijosintezi tal-isteroidi (ara sezzjoni 4.8).

#### Effetti farmakodinamiċi

Waqgħa studju ddetaljat tal-QT (n=86 irġiel u nisa voluntiera b'saħħithom) b'osilodrostat, id-differenzi massimi fid-dewmien tal-intervall QTcF imqabbel mal-plaċebo kienu ta' 1.73 ms (90% tas-CI: 0.15, 3.31) meta mogħtija doża ta' 10 mg u 25.38 ms (90% tas-CI: 23.53, 27.22) meta mogħtija doża supratherapewtika ta' 150 mg. Skont interpolazzjoni ta' dawn ir-riżultati, il-medja tat-titwil massimu tal-ogħla doża rakkomandata ta' 30 mg hija stmata li tkun +5.3 ms.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' osilodrostat f'pazjenti bis-sindrome ta' Cushing endoġenu fl-adulti kienu evalwati f'żewġ studji ta' fażi III b'aktar minn ċentru wieħed (studju C2301 u C2302).

L-Istudju C2301 huwa studju ta' rtirar randomizzat (RW, randomised withdrawal), u l-Istudju C2302 huwa studju double-blind u randomizzat ta' osilodrostat imqabbel mal-plaċebo.

#### L-Istudju C2301

L-istudju C2301 kien jikkonsisti f'perjodu ta' trattament b'osilodrostat mifruq fuq 26 ġimgħa open-label fost grupp wieħed ta' pazjenti, segwit b'perjodu ta' rtirar randomizzat double-blind ta' 8 ġimgħat li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod randomizzat skont il-proporzjon ta' 1:1 biex jingħataw jew osilodrostat jew plaċebo u wara perjodu open-label ta' 14-il ġimgħa b'osilodrostat. Il-pazjenti li żammew benefiċċju kliniku fuq osilodrostat setgħu jkomplu f'perjodu ta' estensjoni fit-tul sakemm l-aħħar pazjent lahaq ġimgħa 72, sabiex tingħabar aktar *data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà.

Il-kriterji ta' eliġgibbiltà kienu jinkludu l-marda ta' Cushing (b'konferma li l-eċċess tal-ormon adrenokortikotrofik u ġej mill-glandola pitwitarja), u li l-valur tal-medja ta' kortisol liberu awrinarju (mUFC, derivat minn tliet ġabriet ta' awrina kull darba wara 24 siegħa) kien aktar minn 1.5 drabi l-ogħla limitu tan-normalità (ULN) meta sar l-iscreening.

Issieħbu total ta' 137 pazjent adulti. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 41.2 snin, u l-biċċa l-kbira kienu nisa (77%). Sebghin pazjent kellhom 65 sena jew aktar. It-terapija ta' qabel kienet tinkludi operazzjoni fuq il-glandola pitwitarja fi 88% tal-pazjenti u terapija medika f'75% tal-pazjenti. Il-linja bażi medja u medjana tal-livelli tal-mUFC kienu 1006.0 nmol/24 h (7 x ULN) u 476.4 nmol/24 h (3 x ULN), rispettivament (ULN: 138 nmol/24 h). Il-komorbidity fil-linja bażi kienu jinkudu pressjoni għolja (67.9% tal-pazjenti), obeżità (29.9%), dijabete mellitus (21.9%) u osteoporozzi (27.7%).

Il-pazjenti rievew doża inizjali ta' 2 mg osilodrostat darbtejn kuljum u d-doża setgħet tiżdied abbażi tar-rispons u t-tollerabbiltà tal-individwu matul il-perjodu inizjali ta' 12-il ġimgħa. Pazjenti li ma żdiditilhomx aktar id-doża matul it-12-il ġimgħa ta' wara u li kellhom mUFC  $\leq$  ULN fl-24 ġimgħa kienu randomizzati skont proporzjon ta' 1:1 fis-26 ġimgħa biex jirċievu jew osilodrostat jew plaċebo

korrispondenti għal 8 ġimgħat (perjodu ta' sospensjoni double-blind randomizzata), segwiti b'osilodrostat open-label għall-bqija tal-istudju. Fis-26 ġimgħa, 71 pazjent kienu randomizzati skont proporzjon ta' 1:1 biex ikomplu jirċievu osilodrostat (n=36) jew biex jgħaddu għall-plaċebo (n=35). Pazjenti li ma kenux eliġibbli għar-randomizzazzjoni fl-24 ġimgħa (n=47) komplew fuq trattament open-label b'osilodrostat. Dsatax-il pazjent waqqfu t-trattament qabel il-Ġimgħa 26. 113-il pazjent lestew il-Ġimgħa 48 u 106 pazjenti daħlu fil-fażi ta' estensjoni. 8 pazjenti addizzjonali waqqfu t-trattament bejn il-Ġimgħa 48 u l-Ġimgħa 72.

L-għan ewlieni kien li titqabbel il-proporzjon ta' dawk li rrispondew b'mod sħiħ fl-34 ġimgħa (fl-aħħar tal-perjodu ta' sospensjoni randomizzata ta' 8 ġimgħat) bejn pazjenti randomizzati għal trattament attiv kontinwat u għall-plaċebo. Fil-każ tal-endpoint primarju, rispons sħiħ kien iddefinit bhala valur mUFC  $\leq$ ULN fl-34 ġimgħa. Pazjenti li d-doża tagħhom żdiedet matul il-perjodu ta' sospensjoni randomizzata jew li waqqfu t-trattament b'mod randomizzata tqiesu bhala li ma rrispondewx. L-endpoint sekondarju ewlieni kien li tiġi evalwata r-rata ta' rispons sħiħ fl-24 ġimgħa. Pazjenti li kellhom żdeditilhom id-doża bejn it-12 u l-24 ġimgħa u pazjenti mingħajr evalwazzjoni valida tal-mUFC fl-24 ġimgħa tqiesu bhala li ma rrispondewx għall-endpoint sekondarju ewlieni.

### Riżultati

L-istudju C2301 lahaq l-endpoints primarju u sekondarju ewlieni tiegħu (Tabella 2).

Il-livelli medjani tal-mUFC niżlu għal 62.5 nmol/24 h (bidla ta' -84.1% mil-linja bażi, n=125) fit-12-il ġimgħa, għal 75.5 nmol/24 h (-82.3%, n=125) fl-24 ġimgħa u għal 63.3 nmol/24 h (-87.9%, n=108) fit-48 ġimgħa u għal 64 nmol/24 h (-86.6%, n=96) fit-72 Ġimgħa.

It-tul ta' żmien medjan sal-ewwel mUFC normali, biż-żieda fid-doża użata fl-istudju kien ta' 41 jum.

**Tabella 2 Riżultati ewlenin: Studju f'fażi III fost pazjenti bil-marda ta' Cushing (studju C2301)**

	<b>Osilodrostat n=36</b>	<b>Plaċebo n=34</b>	
<b>Endpoint primarju:</b> Proporzjon ta' dawk li rrispondew fi tmiem il-perjodu ta' sospensjoni randomizzata (ġimgħa 34) n (%) (85% tas-CI)	31 (86.1) (70.5, 95.3)	10 (29.4) (15.1, 47.5)	
<b>Differenza fir-rata ta' rispons (rapport tal-probabbilità):</b> osilodrostat vs. plaċebo	13.7 (3.7, 53.4) valur p fuq 2 naħat <0.001		
<b>Endpoints sekondarji</b>			<b>Il-pazjenti kollha N=137</b>
Endpoint sekondarju ewlieni: Proporzjon ta' pazjenti b'mUFC $\leq$ ULN fl-24 ġimgħa u l-ebda zieda fid-doża wara t-12-il ġimgħa (CI ta' 95%)			72 (52.6%) (43.9, 61.1)
Rata ta' rispons komplut tal-mUFC (mUFC $\leq$ ULN) fit-48 ġimgħa (CI ta' 95%)			91 (66.4%) (57.9, 74.3)
Rata ta' rispons komplut tal-mUFC (mUFC $\leq$ ULN) fit-72 ġimgħa (CI ta' 95%)			86 (62.8%) (54.1, 70.9)
mUFC: medja ta' kortisol liberu awrinarju; ULN: l-ogħla limitu tan-normalità; CI: intervall ta' kunfidenza; rispons: mUFC $\leq$ ULN.			

Kien osservat titjib fil-parametri kardjovaskulari u metabolici (Tabella 3) u 85.6% tal-pazjenti b'evalwazzjonijiet disponibbli wrew titjib f'mill-inqas fattur fiżiku wiehed tal-marda ta' Cushing fit-48 ġimgħa. Bil-perjodu ta' segwitu itwal, inżamm it-titjib fil-parametri kardjovaskulari u metabolici u fil-fatturi fiżiċi tal-marda ta' Cushing.

**Tabella 3 Parametri kardjovaskulari u metaboliċi**

	<b>Linja bażi</b>	<b>24 Ġimgħa</b>	<b>48 Ġimgħa</b>
Pressjoni sistolika tad-demm (mmHg)	132.2	124.9 (-4.1%)	121.7 (-6.8%)
Pressjoni diastolika tad-demm (mmHg)	85.3	81.0 (-3.8%)	78.9 (-6.6%)
Piż (kg)	80.8	77.3 (-3.0%)	75.5 (-4.6%)
Qadd (ċm)	103.4	99.1 (-2.6%)	97.4 (-4.2%)
HbA1c (%)	6.0	5.6 (-4.6%)	5.6 (-5.4%)

It-trattament b'osilodrostat wassal ukoll għal titjib fir-riżultati rrappurtati mill-pazjent. Kien osservat titjib mil-linja bażi lil hinn mid-differenza importanti minima stabbilita (MID) għall-QoL ta' Cushing (puntegġ totali, sottoskala tal-Problemi Fiżiċi u sottoskala tal-Kwistjonijiet Psikosoċjali), indici tal-Utilità EQ-5D u puntegġi tal-BDI-II (depressjoni). Il-medja tal-puntegġ totali tal-QoL ta' Cushing tjiieb minn 42.2 fil-linja bażi għal 58.3 (+14.1; bidla ta' +52.4% mil-linja bażi) fit 48 ġimgħa. It-titjib osservat matul il-fażi prinċipali nżamm matul il-fażi ta' estensjoni.

### L-Istudju C2302

L-istudju C2302 uża disinn double-blind u kkontrollat bil-plaċebo f'74 pazjent adult (li 73 minnhom ġew ittrattati) bil-marda ta' Cushing (CD, Cushing's disease). L-istudju kien magħmul minn fażi prinċipali ta' 12-il ġimgħa ta' perjodu double-blind u kkontrollat bil-plaċebo, segwit minn perjodu ta' trattament open-label ta' 36 ġimgħa b'osilodrostat. Il-kriterji ta' eliġibbiltà kienu jinkludu valur medju ta' kortisol liberu awrinarju (mUFC, mean urinary free cortisol; derivat minn tliet ġabriet ta' awrina ta' 24 siegħa) ta' aktar minn 1.3 darbiet l-ogħla limitu tan-normal (ULN=138 nmol/24 h) waqt l-iscreeing u konferma li l-Ormon Adrenokortikotropiku (ACTH, Adrenocorticotropic Hormone) żejjed ġej mill-glandola pitwitarja.

L-età medja tal-pazjenti rreġistrati kienet ta' 41.2 sena, u 84% minnhom kienu nisa. B'kollox, 87.7% kellhom kirurgija qabel ma daħlu fl-istudju u 12.3% tal-pazjenti kienu rċevew radjuterapija qabel ma beda l-istudju. Il-komorbidityet rilevanti li ġejjin kienu rrappurtati fl-istorja medika tal-pazjenti rreġistrati: pressjoni għolja (61.6%), obeziżà (13.7%), dijabete mellitus (11.0%), u osteoporozzi (26.0%). Il-livelli medjana u medji tal-mUFC fil-linja bażi kienu ta' 340.3 nmol/24 h (2.5 x ULN) u 431.7 nmol/24 h (3 x ULN), rispettivament.

Fil-linja bażi, il-pazjenti kienu allokatu b'mod randomizzat ta' 2:1 biex jirċievu 2 mg osilodrostat bid jew plaċebo ekwivalenti; id-doża setgħet tiżdied bil-mod f'intervalli ta' 3 ġimgħat sa 20 mg bid. Fi tmiem il-perjodu double-blind u randomizzat ta' 12-il ġimgħa, il-pazjenti kollha ġew ittrattati b'osilodrostat open-label. Id-doża tal-bidu kienet ta' 2 mg bid. Il-pazjenti li kienu qed jirċievu doża ta' kuljum ta' <2 mg bid matul il-fażi double-blind, randomizzata u kkontrollata bil-plaċebo ta' 12-il ġimgħa, tkomplew bl-aħħar doża tagħhom mill-Perjodu 1 irrispettivament mit-trattament.

L-għan primarju tal-istudju kien li jqabbel il-proporzjon ta' dawk li rrispondew b'mod shiħ (mUFC < ULN) fi tmiem il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo ta' 12-il ġimgħa bejn il-pazjenti randomizzati għal osilodrostat u dawk randomizzati għall-plaċebo. Il-pazjenti li waqqfu t-trattament randomizzat jew li waqqfu l-istudju matul il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo tqiesu bhala li ma rrispondewx. L-għan sekondarju ewlieni kien li jiġi evalwat il-proporzjon ta' dawk li rrispondew b'mod shiħ fiż-żewġ gruppi kkombinati fil-Ġimgħa 36 (mUFC < ULN) fil-pazjenti li kienu qed jirċievu osilodrostat. It-tnaqis fid-doża u l-interruzzjonijiet temporanji tad-doża għal raġunijiet ta' sigurtà ma jipprekludux lill-pazjenti milli jingħaddu bhala li rrispondew b'mod shiħ għall-endpoint sekondarju ewlieni.

### Riżultati

Fl-istudju C2302 intlaħaq l-endpoint primarju tal-effikaċja (proporzjon ta' dawk li rrispondew b'mod shiħ fi tmiem il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo ta' 12-il ġimgħa).

**Tabella 4      Riżultati tal-endpoint primarju - Studju ta' Fazi III (C2302)**

	<b>Osilodrostat n=48</b>	<b>Plaċebo n=25</b>	
<b>Endpoint primarju:</b> Rata ta' rispons sħiħ fi tmiem il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo ta' 12-il ġimgħa (CI ta' 95%*)	37 (77.1)  (70.5, 95.3)	2 (8.0)  (15.1, 47.5)	
<b>Differenza fir-rata ta' rispons (proporzjon ta' probabbiltà):</b> osilodrostat vs. plaċebo	43.4 (7.1, 343.2) valur p fuq 2 naħat < 0.0001		
<b>Endpoints sekondarji</b>			<b>Il-pazjenti kollha N=73</b>
Endpoint sekondarju ewlieni: Proporzjon ta' dawk li rrispondew b'mod sħiħ wara trattament b'osilodrostat għal 36 ġimgħa fiż-żewġ gruppi kkombinati (CI ta' 95%)			59/73 (80.8%) (69.9, 89.1)
mUFC: mean urinary free cortisol (medja ta' kortisol liberu awrinarju); ULN: upper limit of normal (l-oghla limitu tan-normal); CI: confidence interval (intervall ta' kunfidenza); rispons: mUFC ≤ULN.			

Globalment, l-mUFC tnaqqset b'mod konsistenti matul it-trattament b'osilodrostat. L-mUFC medjana tnaqqset minn 342.2 nmol/24 h (2.5 x ULN) fil-linja bażi għal 49.2 nmol/24 h (0.4 x ULN; bidla mil-linja bażi ta' -83.6%) fil-Ġimgħa 12 fil-pazjenti ttrattati b'osilodrostat filwaqt li l-mUFC medjana tal-pazjenti fuq il-plaċebo inbidlet minn 297.6 nmol/24 h (2.2 x ULN) fil-linja bażi għal 305.5 nmol/24 h (2.2 x ULN; bidla mil-linja bażi ta' +4.5%).

Iż-żmien medjan sal-ewwel mUFC normali, biż-żieda fid-doża użata fl-istudju kien ta' 35 jum fil-pazjenti ttrattati b'osilodrostat.

It-trattament b'osilodrostat wera titjib fil-parametri kliniċi u metaboliċi relatati mal-kardjovaskulazzjoni (eż. glucose waqt is-sawm, pressjoni sistolika tad-demem (SBP, systolic blood pressure), pressjoni dijastolika tad-demem (DBP, diastolic blood pressure), piż, u ċirkonferenza tal-qadd) assoċjati ma' CD. It-titjib f'dawn il-parametri kien digà osservat fi tmiem il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo (ġimgħa 12) u nżamm matul il-perjodu ta' trattament open-label (Ġimgħa 12 sa 48).

Matul il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo, kien hemm tendenza għal aktar pazjenti fil-grupp ta' osilodrostat li kellhom titjib fil-karatteristiċi fiżiċi tagħhom ta' SC, meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo. L-eċċezzjonijiet kienu fl-oqsma ta' rubor tal-wiċċ, striae, u atrofiya tal-muskoli prossimali.

#### Kawżi oħra tas-sindrome ta' Cushing (CS, Cushing's syndrome)

L-effikaċja ta' osilodrostat kienet evalwata wkoll f'9 pazjenti adulti Ġappuniżi b'kawżi oħra tas-sindrome ta' Cushing (adenoma adrenali, sindrome ta' kortikotropin ektopika u iperplażja adrenali makronodulari indipendenti mill-ACTH; l-istudju C1201). Fil-Ġimgħa 12 (endpoint primarju), kien osservat rispons sħiħ (mUFC ≤ULN) f'6 pazjenti (66.7%) u rispons parzjali (tnaqqis tal-mUFC b'mill-inqas 50%) f'pazjent wieħed addizzjonali (11.1%). Id-doża medja medjana użata fl-istudju kienet ta' 2.6 mg/jum (medda ta' 1.3–7.5 mg/jum). It-tul ta' żmien medju tat-trattament f'dan l-istudju kien ta' 24 ġimgħa, u l-espożizzjoni fit-tul kienet limitata.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'osilodrostat f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-iperfunzjoni kortikali adrenali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Osilodrostat huwa kompost mill-aktar solubbli, mill-aktar permeabbli (BCS klassi 1). Jiġi assorbit b'heffa ( $t_{max} \sim 1$  h) u l-assorbiment orali fil-bnedmin jittiehed bhala kważi shih. L-istat wieqaf jintlaħaq sat-2 jum.

L-ġhoti flimkien mal-ikel ma affettwax l-assorbiment b'tali mod li jagħmel sens klinikament. Waqt studju fost voluntiera b'saħħithom ( $n=20$ ), l-ġhoti ta' doża waħda ta' 30 mg osilodrostat ma' ikla b'ammont kbir ta' xaħam wassal għal tnaqqis modest fl-AUC u  $s-C_{max}$  bi 11% u 21%, rispettivament, u l-medjan  $t_{max}$  ittardja minn siegħa sa 2.5 siegħat.

Ma kenux osservati akkumulazzjoni relevanti klinikament waqt l-istudji kliniċi. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien stmat li kien ta' 1.3 għal doża fil-medda ta' 2 sa 30 mg.

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ( $V_z/f$ ) għall-osilodrostat huwa madwar 100 litru. It-tgħaqqid tal-proteini ta' osilodrostat u l-metabolit ewlieni tiegħu M34.5 huwa baxx (anqas minn 40%) u indipendenti mill-koncentrazzjoni. Il-proporzjon ta' koncentrazzjoni ta' osilodrostat demm/plażma hi ta' 0.85.

Osilodrostat mhuwiex sottstrat tat-trasportaturi OATP1B1 jew OATP1B3.

### Bijotrasformazzjoni

Fi studju ADME uman fost suġġetti b'saħħithom wara li nġhatat doża singola ta' 52 mg [ $^{14}C$ ]-osilodrostat, il-metabolizmu tqies l-aktar mogħdija importanti biex jitneħħa osilodrostat minħabba li  $\sim 80\%$  tad-doża għaddiet bhala metaboliti. It-tliet metaboliti ewlenin fil-plażma (M34.5, M16.5 u M24.9) irrappreżentaw 51%, 9% u 7% tad-doża, rispettivament. Kemm M34.5 u M24.9 għandhom half-lives itwal minn osilodrostat u huma mistennija xi akkumulazzjonijiet b'zewġ dozi kuljum. It-tnaqqis fil-kontribuzzjoni li għandu osilodrostat fir-radjuattività tal-AUC matul iż-żmien ta' wara d-doża instab li jikkoinċidi mill-qrib ma' żieda korrispondenti fil-kontribuzzjoni ta' M34.5.

Tlettax-il metabolit kienu kkaratterizzati fl-awrina, bit-tliet metaboliti ewlenin ikunu M16.5, M22 (glukuronid ta' M34.5) u M24.9, bi 17, 13 u 11% tad-doża, rispettivament. Il-formazzjoni tal-metabolit awrinarju ewlieni M16.5 (glukuronid-N dirett) kienet ikkatalizzata b'UGT1A4, 2B7 u 2B10. Anqas minn 1% tad-doża kienet estratta bhala M34.5 (osilodrostat diossigenat) fl-awrina imma 13% tad-doża kienet identifikata bhala M22 (glukuronid-M34.5). Il-formazzjoni ta' M34.5 ma kenitx tiddependi minn CYP.

Enzimi multipli tas-CYP u glukuronosiltransferasi tal-UDP jikkontribwixxu għall-metabolizmu ta' osilodrostat u l-ebda enzima waħidha ma tikkontribwixxi għal aktar minn 25% tat-tneħħija totali. L-enzimi ewlenin tas-CYP involuti fil-metabolizmu ta' osilodrostat huma CYP3A4, 2B6 u 2D6. Il-kontribuzzjoni totali tas-CYP hi ta' 26%, il-kontribuzzjoni totali tal-UGT hi ta' 19% u ħareġ li l-metabolizmu li ma kienx jiddependi mis-CYP u l-UGT għandu sehem għal  $\sim 50\%$  tat-tneħħija totali. Barra minn hekk, intwera li osilodrostat għandu permeabbiltà intrinsika għolja, proporzjon baxx ta' effluss u impatt modest tal-inibituri fuq il-proporzjon tal-effluss *in vitro*. Dan jissuġġerixxi li l-potenzjal ta' interazzjoni klinika bejn medicina u oħra (DDI) mal-ġhoti flimkien ta' prodotti mediċinali li jinibixxu t-trasportaturi jew ta' enzima singola tas-CYP jew tal-UGT huwa baxx.

*Data in vitro* tindika li l-metaboliti m'għandhomx sehem fl-effett farmakoloġiku ta' osilodrostat.

### Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' osilodrostat hi ta' madwar 4 siegħat.

Fi studju ADME, il-biċċa l-kbira (91%) tad-doża radjuattiva ta' osilodrostat kienet eliminata mal-awrina, b'ammont ċkejken biss eliminat mal-ippurgar (1.6% tad-doża). Il-perċentwali baxxa tad-doża eliminata mal-awrina bħala osilodrostat mhux mibdul (5.2%) tindika li l-metaboliżmu huwa l-mogħdija ewlenija li biha jitneħħa fil-bnedmin.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

L-espożizzjoni ( $AUC_{inf}$  u  $C_{max}$ ) żdiedet aktar minn dak mistenni skont id-doża matul il-firxa tad-doża terapewtika.

#### Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra (ara wkoll sezzjoni 4.5)

*Data in vitro* tindika li la osilodrostat u lanqas il-metabolit ewlieni tiegħu M34.5 jinibixxu l-enzimi u t-trasportaturi li għejjin meta mogħtija konċentrazzjonijiet relevanti klinikament: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 u MATE2-K. Peress li l-esponiment ta' M34.5 għadu ma ġiex stabbilit wara doża ripetuta, ir-rilevanza klinika tar-riżultati ta' interazzjoni *in vitro* bejn mediċina u oħra għal M34.5 mhijiex magħrufa.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Indeboliment tal-fwied

Fi studju f'fażi I fost 33 pazjent bi gradi varji tal-funzjoni tal-kliwi bl-użu ta' doża waħda ta' 30 mg osilodrostat, l- $AUC_{inf}$  kien bejn 1.4 u 2.7 drabi oghla fil-koorti moderati (Child-Pugh B) u gravi (Child-Pugh C) ta' indeboliment tal-fwied, rispettivament. Is- $C_{max}$  kien 15 u 20% aktar baxx fil-koorti moderati u gravi. Il-half-life terminali żdied għal 9.3 sigħat u 19.5 sigħat fil-koorti moderati u gravi. Indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A) ma influwenzax l-espożizzjoni b'tali mod li jagħmel sens. Ir-rata ta' assorbiment ma kenitx affettwata b'xi grad ta' indeboliment tal-kliwi.

##### Indeboliment tal-kliwi

Fi studju f'fażi I fost 15-il suġġett bi gradi varji ta' funzjoni tal-kliwi bl-użu ta' doża waħda ta' 30 mg osilodrostat, dehret espożizzjoni sistematika komparabbli f'suġġetti b'indeboliment tal-kliwi gravi, b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju u b'funzjoni normali tal-kliwi.

##### Razza/etnicità u piż

Il-bijodisponibbiltà relattiva kienet ta' madwar 20% oghla f'pazjenti Azjatiċi mqabbel ma' etniċitajiet oħrajn. Il-piż tal-ġisem ma deherx li kien fattur determinanti magħgħuri f'din id-differenza.

##### Età u sess

L-età u s-sess ma kellhom l-ebda impatt sinjifikanti fuq l-espożizzjoni ta' osilodrostat fl-adulti. L-għadd ta' pazjenti anzjani fl-istudji kliniċi kien limitat (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Effett tossiku minn doża ripetuta

Waqst studju dwar l-effett tossiku minn doża ripetuta fuq ġrieden, firien u klieb, l-organi ewlenin milquta kienu s-sistema nervuża ċentrali, il-fwied, l-organi riproduttivi tan-nisa, u l-glandola adrenali. In-NOAEL fl-istudji dwar l-organi epatiċi, riproduttivi u l-effetti adrenali fit-tul (26 u 39 ġimgħa) kien mill-inqas erba' darbiet l-espożizzjoni umana klinika skont l-AUC. Kienu nnutati effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali (CNS) (aggressjoni, sensitività eċċessiva għall-mess u attività akbar jew imnaqqsa) fil-far, il-ġurdien u l-keġb. In-NOAEL għall-effetti fuq is-CNS kien ta' madwar darbtejn aktar mis- $C_{max}$  hieles fil-bniedem skont l-aktar speċijiet sensitivi.

#### Karċinogeniċità u mutageniċità

Provi ġenotossiċi mwettqa *in vitro* f'sistemi batteriċi u *in vitro* u *in vivo* f'sistemi mammiferi

b'attivazzjoni metabolika jew mingħajrha ma jindikawx riskju relevanti għall-bnedmin. Waqt studji dwar il-karċinoġenicità fost firien u ġrieden, kienu osservati zieda fl-inċidenza ta' adenoma/karċinoma epatoċellulari (b'dozi baxxi fl-irġiel milli fin-nisa), u tibdiliet neoplastiċi tal-adenoma/karċinoma follikulari tat-tirojde (fil-firien irġiel biss). Is-sejbiet x'aktarx huma speċifiċi għar-rodenti u meqjusa mhux relevanti għall-bnedmin.

### Fertilità u tossicità riproduttiva

Studji riproduttivi fil-fniek u l-firien urew tossicità għall-embrijuni, tossicità għall-feti (zieda fir-riassorbiment u tnaqqis fil-vijabbiltà fetali, tnaqqis fil-piż fetali, malformazzjonijiet esterni, u varjazzjonijiet vixxerali u skelettriċi) u teratoġenicità meta mogħtija dozi tossiċi lill-omm. In-NOAEL kien 10 darbiet aktar l-espożizzjoni umana (AUC) fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid, u minn 8 sa 73 darba l-espożizzjoni umana (AUC) fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp embirjoniku bikri fost il-firien. In-NOAEL maternali u fetali fl-istudju dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-fniek kien ta' 0.6 drabi aktar mill-espożizzjoni fil-bniedem (AUC).

### Tossicità fost iż-żgħar

Is-sejbiet waqt studji dwar it-tossicità fost firien żgħar kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom konsistenti ma' dawk osservati waqt studji fost il-firien adulti. Kien innutat dewmien fil-maturazzjoni sesswali meta mogħtija dozi għoljin mingħajr ebda effett fuq il-wirja jew il-parametri riproduttivi wara perjodu ta' rkupru ta' 6 ġimghat. Ma kien hemm ebda effett fuq it-tkabbir tal-ghadam twil jew l-imġiba.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline  
Mannitol  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate  
Silica, colloidal anhydrous

#### Kisja tar-rita

Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Talc

#### *pillola ta' 1 mg*

Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)

#### *pillola ta' 5 mg*

Iron oxide yellow (E172)

#### *pillola ta' 10 mg*

Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)  
Iron oxide iswed (E172)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tal-Alu/Alu ta' 10 pilloli.

Pakketti li fihom 60 pillola (6 folji ta' 10 pilloli).

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

L-ebda htigijiet speċjali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Isturisa 1 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1407/003

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

09 ta' Jannar 2020

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Isturisa 1 mg pilloli miksija b'rita  
osilodrostat

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg osilodrostat (b'hala fosfat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1407/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Isturisa 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Isturisa 1 mg pilloli  
osilodrostat

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Recordati Rare Diseases

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Isturisa 5 mg pilloli miksija b'rita  
osilodrostat

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg osilodrostat (b'hala fosfat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1407/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Isturisa 5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Isturisa 5 mg pilloli  
osilodrostat

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Recordati Rare Diseases

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Isturisa 10 mg pilloli miksija b'rita  
osilodrostat

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg osilodrostat (bħala fosfat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1407/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Isturisa 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Isturisa 10 mg pilloli  
osilodrostat

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Recordati Rare Diseases

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Isturisa 1 mg pilloli miksija b'rita**  
**Isturisa 5 mg pilloli miksija b'rita**  
**Isturisa 10 mg pilloli miksija b'rita**  
osilodrostat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Isturisa u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Isturisa
3. Kif għandek tiehu Isturisa
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Isturisa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## **1. X'inhu Isturisa u għalxiex jintuża**

### **X'inhu Isturisa**

Isturisa huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva osilodrostat.

### **Għalxiex jintuża Isturisa**

Isturisa jintuża mal-adulti biex jittratta s-sindrom ta' Cushing endoġenu fl-adult, kundizzjoni li fiha l-ġisem jipproduċi wisq mill-ormon imsejjaħ kortisol. Wisq kortisol jista' jwassal għal varjetà ta' sintomi fosthom żieda fil-piż (b'mod partikulari madwar il-qadd), wiċċ donnu qamar, titbengel malajr, periods irregolari, pil żejjed fuq il-ġisem u l-wiċċ, u thossok normalment dgħajjef, għajjen u mhux f'siktek.

### **Kif jahdem Isturisa**

Isturisa jimblokka l-enzima ewlenija li tagħmel il-kortisol fil-glandoli adrenali. L-effett ta' dan huwa t-tnaqqis fil-produzzjoni eċċessiva ta' kortisol u jitjiebu s-sintomi tas-sindrom ta' Cushing endoġenu.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Isturisa**

### **Tihux Isturisa:**

- jekk inti allergiku għal osilodrostat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Isturisa.

Jekk xi wahda minn dawn li ġejjin tghodd għalik, għid lit-tabib tieghek qabel ma tiehu Isturisa.

- jekk għandek disturb fil-qalb jew disturb fir-ritmu tal-qalb, fosthom taħbit irregolari tal-qalb, li jinkludi kundizzjoni msejha sindrom tat-titwil tal-QT (titwil tal-intervall tal-QT).
- jekk għandek mard tal-fwied; it-tabib tieghek jaf ikollu bżonn ibiddillek id-doża ta' Isturisa.

Kellem minnufih lit-tabib tieghek jekk għandek tnejn jew aktar minn dawn is-sintomi waqt li qed tiehu t-trattament b'Isturisa. Dan jaf jindika li għandek insuffiċjenza adrenali (livelli baxxi ta' kortisol):

- thossok dgħajef
- thossok stordut
- thossok għajjen
- ikollok nuqqas ta' aptit
- thossok imdardar
- tirremetti

## **Testijiet qabel it-trattament u waqtu**

It-tabib tieghek se jagħmillek test tad-demem u/jew tal-awrina qabel ma tibda t-trattament u b'mod regolari matul it-trattament. Dan sabiex jinduna bi kwalunkwe anormalitajiet li jista' jkun hemm fil-livelli tieghek tal-manjeżu, kalċju u potassju u wkoll biex ikejjel il-livelli tal-kortisol. Skont ir-riżultati, it-tabib tieghek jaf ibiddel id-doża li għandek.

Din il-medicina jista' jkollha effett mhux mixtieq (imsejjaħ titwil tal-QT) fuq il-funzjoni tal-qalb. It-tabib tieghek għalhekk se jkompli jiċċekkja għal dan l-effett billi jagħmel elettrokardjogramma (ECG) qabel ma tibda t-trattament u matul it-trattament.

Jekk is-sindrome tieghek ta' Cushing hija kkawżata minn tumur beninn (imsejjaħ adenoma) fil-glandola pitwitarja, it-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jwaqqaf il-kura tieghek jekk skan pitwitarju juri li l-adenoma kibret għall-partijiet tal-madwar.

## **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina mhijiex rakkomandata għal pazjenti li għandhom anqas minn 18-il sena. Dan minhabba li m'hemmxi biżżejjed *data* dwar dawn il-pazjenti.

## **Mediċini oħra u Isturisa**

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Hu importanti b'mod partikulari li ssemmi kwalunkwe wahda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini li jista' jkollhom effett mhux mixtieq (imsejjaħ titwil tal-QT) fuq il-funzjoni tal-qalb. Dawn jinkludu mediċini użati għal ritmu tal-qalb mhux normali bħalma huma quinidine, sotalol u amiodarone; mediċini użati għall-allergiji (antiistamini); antidipressanti fosthom amitriptyline u mediċini minhabba disturb tas-saħħa mentali (antipsikotiċi); antibjotiċi, fosthom it-tipi li ġejjin: macrolides, fluoroquinolones jew imidazole; u mediċini oħrajn għall-marda ta' Cushing (pasireotide, ketoconazole)
- teofillina (użata biex tittratta problemi fin-nifs) jew tizanidina (użat biex tittratta wġiħ fil-muskoli u bugħawwiġ fil-muskoli)

## **Tqala u treddiġh**

Din il-medicina m'għandhiex tintuża waqt it-tqala jew it-treddiġh, sakemm it-tabib tieghek ma jagħtikx il-parir biex toħodha. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

## **Kontraċezzjoni**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib tieghek dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni qabel ma tibda tiehu Isturisa.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Waqt it-trattament b'Isturisa jista' jkun hemm sturdament u gheja. Issuqx jew thaddimx magni jekk ghandek dawn is-sintomi.

## **3. Kif ghandek tiehu Isturisa**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekka mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doza inizjali tas-soltu hi ta' zewg pilloli tal-1 mg darbtejn kuljum (kull madwar 12-il siegha). Pazjenti ta' nisel Azjatiku u pazjenti b'mard tal-fwied jaf ikollhom bzonn ta' doza inizjali aktar baxxa (pillola wahda tal-1 mg darbtejn kuljum).

Wara li tkun bdejt it-trattament, it-tabib tieghek jaf ikollu bzonn ibiddillek id-doza li ghandek. Dan se jiddependi minn kif se tirispondi ghat-trattament. L-oghla doza rakkomandata hi ta' 30 mg darbtejn kuljum.

Il-pilloli Isturisa jittiehdu fil-halq u jistghu jittiehdu mal-ikel jew wahidhom.

### **Jekk tiehu Isturisa aktar milli support**

Jekk hadt Isturisa aktar milli support u ma thossokx f'sikte (nghidu ahna jekk thossok dgħajjef, rasek hafifa, ghajjen jew imdardar, jew ghandek bzonn tirremetti), jew jekk xi hadd bi zball ha l-medicina tieghek, ikkuntattja minnufih lit-tabib jew lill-ispitar ghal parir. Jaf ikun hemm bzonn ta' trattament mediku.

### **Jekk tinsa tiehu Isturisa**

M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu. Minflok, stenna sakemm tkun wasalt biex tiehu d-doza li jmissek u hudha skont il-hin skadat.

### **Jekk tieqaf tiehu Isturisa**

Tiqafx tuza Isturisa sakemm ma jghidlekx tagħmel dan it-tabib tieghek. Jekk twaqaf it-trattament tieghek b'Isturisa, is-sintomi li kellek jaf jerghu jfeggu.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Uhud mill-effetti sekondarji jafu jkun gravi.** Jekk jogħbok oqghod attent ghal dan li gej:

- Kellem lit-tabib minnufih jekk tesperjenza disturb fil-qalb jew disturb fir-ritmu tal-qalb, fosthom tahbit mgħagħgel u irregolari tal-qalb, anke meta tkun mistrieħ, palpazzjonijiet tal-qalb, tintilef minn sensik jew jagħtik mejt (dan jaf ikun sinjal ta' kundizzjoni msejha titwil tal-QT, effett sekondarju li jista' jaffettwa sa persuna wahda f'10).
- Kellem lit-tabib minnufih jekk ikollok zewg sintomi jew aktar minn dawn li geyjin: thossok dgħajjef, stordut, ghajjen, b'nuqqas ta' aptit, imdardar, qed tirremetti. Dan jaf jindika li ghandek insufficjenza adrenali (livelli baxxi ta' kortisol), effett sekondarju li jista' jaffettwa aktar minn persuna wahda f'10. L-insufficjenza adrenali ssehħ meta Isturisa jbaxxi wisq l-ammont ta' kortisol. Aktar hemm probabbiltà li dan isehħ fi zminijiet ta' stress akbar. It-tabib tieghek se jikkoregi dan billi juza medicina b'ormon jew billi jaggusta d-doza ta' Isturisa.

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- rimettar
- dardir
- dijarea
- ugigh fl-addome

- gheja
- jingema' fluwidu li jwassal għal nefha (edema), b'mod partikulari fl-għekiesi tiegħek
- testijiet tad-demem mhux normali (żieda fil-livelli tat-testosteron, żieda fil-livelli tal-ormon adrenokortikotropiku, magħruf ukoll bħala ACTH, livelli baxxi ta' potassju)
- tnaqqis fl-aptit
- sturdament
- taħbit tal-qalb mghagġel (takikardija)
- majalgja (uġiġħ fil-muskoli)
- artralġja (uġiġħ fil-ġogi)
- uġiġħ ta' ras
- raxx
- pressjoni baxxa (ipotensjoni)
- pil eċċessiv fuq il-wiċċ jew il-ġisem (irsutiżmu)
- akne

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'10)**

- tħossok mhux f'sikte b'mod ġenerali (telqa)
- riżultati mhux normali tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- tintilef minn sensik (sinkope)

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Isturisa**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Isturisa**

- Is-sustanza attiva hi osilodrostat. Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg osilodrostat, 5 mg osilodrostat jew 10 mg osilodrostat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  - Fil-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, mannitol, croscarmellose sodium, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica.
  - Fil-kisja tar-rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), iron oxides (E172, ara hawn taħt), macrogol u talc.
    - Isturisa 1 mg pilloli miksija b'rita li fihom iron oxide isfar u iron oxide aħmar.
    - Isturisa 5 mg pilloli miksija b'rita li fihom iron oxide isfar.
    - Isturisa 10 mg pilloli miksija b'rita li fihom iron oxide isfar, iron oxide aħmar u iron oxide iswed.

### **Kif jidher Isturisa u l-kontenut tal-pakkett**

Isturisa jinxara f'pakketti li fihom 60 pillola miksija b'rita.

Il-pilloli ta' 1 mg huma ta' lewn isfar mitfi, tondi, mhux maqsuma u mnaqqxa b'"1" fuq naħa waħda. Id-dijametru hu ta' madwar 6.1 mm.

Il-pilloli ta' 5 mg huma ta' lewn isfar, tondi, mhux maqsuma u mnaqqxa b'"5" fuq naħa waħda. Id-dijametru hu ta' madwar 7.1 mm.

Il-pilloli ta' 10 mg huma ta' lewn kannella fl-orangjo mitfi, tondi, mhux maqsuma u mnaqqxa b'"10" fuq naħa waħda. Id-dijametru hu ta' madwar 9.1 mm.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

### **Manifattur**

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

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **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

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Recordati Hellas  
Τηλ: +30 210 6773822

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Recordati AB.  
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

**Malta**

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

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

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

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>