

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isturisa 1 mg comprimate filmate
Isturisa 5 mg comprimate filmate
Isturisa 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Isturisa 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține osilodrostat fosfat, corespunzând la osilodrostat 1 mg.

Isturisa 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține osilodrostat fosfat, corespunzând la osilodrostat 5 mg.

Isturisa 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține osilodrostat fosfat, corespunzând la osilodrostat 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Isturisa 1 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis, cu marginile teșite, netede, ștanțate cu „1” pe o parte. Diametru aproximativ 6,1 mm.

Isturisa 5 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galben, cu marginile teșite, netede, ștanțate cu „5” pe o parte. Diametru aproximativ 7,1 mm.

Isturisa 10 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare maron-portocaliu pal, cu marginile teșite, netede, ștanțate cu „10” pe o parte. Diametru aproximativ 9,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Isturisa este indicat pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supervizat de medici cu experiență în endocrinologie sau medicină internă și cu acces la echipamente adecvate pentru monitorizarea răspunsurilor biochimice, dat fiind faptul că doza trebuie ajustată pentru a îndeplini nevoile terapeutice ale pacientului, în funcție de normalizarea valorilor cortizolului.

Doze

Doza inițială recomandată de osilodrostat este de 2 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții de origine asiatică, se recomandă o doză inițială redusă de 1 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

Doza poate fi crescută treptat (inițial, creșteri ale dozelor cu câte 1 sau 2 mg) în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale, cu scopul de a atinge valorile normale de cortizol. Se recomandă ca valorile cortizolului (de exemplu, cortizol liber din urina per 24 ore, cortizol din ser/plasmă) să fie monitorizate la interval de 1-2 săptămâni, până când răspunsul clinic adecvat este menținut. Ulterior, poate fi avută în vedere o monitorizare mai puțin frecventă, după cum este clinic necesar, dacă nu există motive pentru o monitorizare suplimentară (vezi pct. 4.4 și 4.5). Nu trebuie efectuate creșteri ale dozei mai frecvent de o dată la un interval de 1-2 săptămâni iar aceste modificări trebuie determinate de rezultatele evaluărilor cortizolului și de răspunsul clinic individual.

Doza de osilodrostat trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă valorile cortizolului se situează sub limita inferioară a valorilor normale sau dacă are loc o scădere rapidă a valorilor cortizolului către partea inferioară a intervalului de valori normale sau dacă pacientul prezintă semne sau simptome care sugerează hipocortizolism (vezi pct. 4.4). Administrarea Isturisa trebuie reluată după remiterea simptomelor, cu o doză mai mică, cu condiția ca valorile cortizolului să fie peste limita inferioară a valorilor normale, în absența substituției cu glucocorticoizi. Abordarea terapeutică a altor reacții adverse suspectate, în orice moment, pe durata tratamentului, poate necesita, de asemenea, o scădere temporară a dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.

Doza uzuală de întreținere din studiile clinice a variat între 2 și 7 mg, de două ori pe zi.

Doza maximă recomandată de Isturisa este de 30 mg de două ori pe zi.

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia doza prescrisă la următoarea ora programată; doza următoare nu trebuie dublată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există dovezi care să sugereze că ajustarea dozei este necesară la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Totuși, datele privind utilizarea osilodrostat la această grupă de pacienți sunt limitate și, prin urmare, Isturisa trebuie utilizat cu precauție la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Valorile de cortizol liber din urină (CLU) trebuie interpretate cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, din cauza eliminării reduse a CLU. La acești pacienți trebuie avute în vedere metode alternative de monitorizare a cortizolului.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), doza inițială recomandată este de 1 mg de două ori pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), doza inițială recomandată este de 1 mg o dată pe zi, seara, cu o creștere inițială a dozei în trepte de până la 1 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

Datele privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate. În timpul creșterii dozei, la pacienții cu insuficiență hepatică, poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a funcției glandelor suprarenale.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Isturisa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu

sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Isturisa poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipocortizolism

Inhibarea sintezei cortizolului de către osilodrostat a determinat evenimente asociate hipocortizolismului, cum sunt sindrom de sevraj asociat cortizolului (scădere simptomatică a valorilor cortizolului, dar valorile sunt încă peste limita inferioară a intervalului de valori normale) și insuficiența glandelor suprarenale (valori ale cortizolului sub limita inferioară a intervalului de valori normale).

Valorile cortizolului trebuie monitorizate la intervale regulate de timp (vezi pct. 4.2), dat fiind că evenimentele asociate hipocortizolismului pot apărea în orice moment pe durata tratamentului și după întreruperea acestuia. Se recomandă monitorizare suplimentară, mai ales în condițiile unui necesar crescut de cortizol, cum este stresul fizic sau psihologic sau în timpul modificărilor terapiei concomitente care pot influența expunerea la osilodrostat (vezi pct. 4.5). Se recomandă utilizarea metodelor de laborator care nu prezintă o reactivitate încrucișată semnificativă cu precursori ai cortizolului, cum este 11-deoxicortizolul, care poate crește în timpul tratamentului cu osilodrostat.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele asociate hipocortizolismului (de exemplu, greață, vărsături, oboseală, durere abdominală, pierdere a apetitului alimentar și amețeli).

Pacienții simptomatici trebuie monitorizați pentru a se identifica hipotensiunea arterială, hiponatremia, hiperkaliemia și/sau hipoglicemia. Dacă se suspectează hipocortizolism, trebuie măsurate valorile cortizolului și trebuie avută în vedere scăderea dozei de osilodrostat sau întreruperea temporară a terapiei. După întreruperea administrării osilodrostat, supresia cortizolului poate persista câteva luni, indiferent de doza de osilodrostat administrat și poate fi necesară o monitorizare suplimentară. Dacă este necesar, trebuie inițiată terapia de substituție cu corticosteroizi. Administrarea Isturisa poate fi reluată după remiterea simptomelor, cu o doză mai mică, cu condiția ca valorile cortizolului să fie peste limita inferioară a valorilor normale, în absența substituției cu glucocorticoizi.

Prelungirea intervalului QTc

Într-un studiu extins privind intervalul QT, osilodrostat a fost asociat cu o prelungire a intervalului QT dependentă de doză (creștere maximă medie estimată a QTcF cu +5,3 ms la cea mai mare doză recomandată de 30 mg), ceea ce poate determina aritmii cardiace (vezi pct. 5.1). În studiile clinice au fost raportate reacții adverse de prelungire a intervalului QT și modificări ale ECG relevante din punct de vedere clinic.

Trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG) înainte de începerea tratamentului cu Isturisa, la interval de maximum o săptămână de la inițierea tratamentului și ulterior după cum este clinic indicat. Dacă intervalul QTc depășește 480 ms înaintea sau în timpul tratamentului, se recomandă un consult cardiologic. Poate fi necesară scăderea dozei sau întreruperea temporară a terapiei.

Orice hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie trebuie corectate înainte de administrarea Isturisa și valorile electroliților trebuie monitorizate periodic pe durata terapiei.

Isturisa trebuie utilizat cu precauție și raportul beneficii-riscuri trebuie evaluat cu atenție la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt:

- sindrom congenital de interval QT prelungit,
- boală cardiovasculară semnificativă (inclusiv insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic recent, angină pectorală instabilă, tahicardie ventriculară susținută, bloc cardiac avansat și bradiaritmii semnificative din punct de vedere clinic) și
- administrarea concomitentă de medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5).

Dacă Isturisa este utilizat la pacienții care prezintă acești factori de risc, se recomandă precauție și monitorizarea mai frecventă a ECG.

Creștere a tumorilor corticotrofe

Trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului cu osilodrostat la pacienții care, pe durata tratamentului, dezvoltă tumori corticotrofe invazive, confirmate prin RMN.

Administrarea concomitentă cu inhibitori și inductori enzimatici potenți

Se recomandă precauție și o monitorizare mai atentă atunci când în timpul tratamentului cu osilodrostat este introdusă sau se întrerupe terapia concomitentă cu medicamente cu efect inhibitor potent sau inductor potent asupra multor enzime (vezi pct. 4.5), deoarece acestea pot afecta expunerea la osilodrostat și pot determina un risc de apariție a evenimentelor adverse (din cauza creșterii posibile a expunerii) sau un nivel scăzut de eficacitate (din cauza reducerii posibile a expunerii).

Femei cu potențial fertil

Isturisa poate fi nociv pentru făt. Prezența sarcinii trebuie verificată la femeile cu potențial fertil înainte de inițierea administrării Isturisa. Aceste paciente trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt și necesitatea de a utiliza metode contraceptive pe durata tratamentului și timp de minimum o săptămână după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice posibile

Administrarea concomitentă a osilodrostat cu alte terapii cu efect cunoscut asupra intervalului QT poate determina prelungirea intervalului QT la pacienții cu tulburări de ritm cardiac cunoscute (vezi pct. 4.4 și 5.1). Trebuie avută în vedere o perioadă de pauză atunci când se trece de la terapia cu alte medicamente cu efect cunoscut asupra intervalului QT, cum sunt pasireotidă sau ketoconazol.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii osilodrostatului

Potențialul apariției interacțiunilor clinice între medicamente (IMM) cu medicamentele administrate concomitent care inhibă transportori sau o singură enzimă CYP sau UGT este redus (vezi pct. 5.2).

Inihibitori enzimatici potenți

Se recomandă precauție atunci când în timpul tratamentului cu osilodrostat se introduce sau se întrerupe terapia concomitentă cu medicamente care inhibă puternic multiple enzime (vezi pct. 4.4).

Inductori enzimatici potenți

Se recomandă precauție atunci când în timpul tratamentului cu osilodrostat se introduce sau se întrerupe terapia concomitentă cu medicamente care induc puternic multiple enzime (de exemplu,

rifampicină) (vezi pct. 4.4).

Efectele osilodrostatului asupra farmacocineticii altor medicamente

Dat fiind faptul că osilodrostat și metabolitul său principal M34.5 pot inhiba și/sau induce multiple enzime și transportori, se recomandă precauție generală atunci când osilodrostat este administrat concomitent cu substraturi sensibile ale enzimelor sau transportorilor, cu indice terapeutic îngust. Datele disponibile privind interacțiunea sunt sintetizate mai jos (vezi și pct. 5.2).

Studii clinice

În studiul efectuat la voluntari sănătoși (n=20) în care s-a utilizat o doză unică de 50 mg osilodrostat concomitent cu mai multe medicamente, s-a identificat faptul că osilodrostat este un inhibitor slab al CYP2D6 și CYP3A4/5, un inhibitor slab până la moderat al CYP2C19 și un inhibitor moderat al CYP1A2.

- CYP2D6 – raportul mediei geometrice a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) de 1,5 pentru dextrometorfan (substrat CYP2D6) atunci când este administrat concomitent cu osilodrostat, comparativ cu administrarea în monoterapie.
- CYP3A4 – raportul mediei geometrice a ASC de 1,5 pentru midazolam (substrat CYP3A4) atunci când este administrat concomitent cu osilodrostat, comparativ cu administrarea în monoterapie.
- CYP2C19 – raportul mediei geometrice a ASC de 1,9 pentru omeprazol (substrat CYP2C19) atunci când este administrat concomitent cu osilodrostat, comparativ cu administrarea în monoterapie. Totuși, a fost observat un semnal *in vitro* al inhibării dependente de timp, de aceea, consecințele administrării dozelor repetate nu sunt clare. Osilodrostat trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu substraturi sensibile ale CYP2C19, cu indice terapeutic îngust.
- CYP1A2 – raportul mediei geometrice a ASC de 2,5 pentru cafeină (substrat CYP1A2) atunci când este administrată concomitent cu osilodrostat, comparativ cu administrarea în monoterapie. Totuși, a fost observat un semnal *in vitro* al inducerii CYP1A2, de aceea, consecințele administrării dozelor repetate nu sunt clare. Osilodrostat trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu substraturi sensibile CYP1A2, cu indice terapeutic îngust, cum sunt teofilina și tizanidina.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși (n=24), utilizarea de osilodrostat (30 mg de două ori pe zi timp de 7 zile înainte de administrarea concomitentă cu un contraceptiv oral combinat care conține etinil estradiol 0,03 mg și levonorgestrel 0,15 mg și de continuarea terapiei concomitente timp de alte 5 zile) nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra ASC și concentrației plasmatice maxime (C_{max}) ale etinil estradiolului (raport medie geometrică: 1,03, respectiv 0,88) și ASC a levonorgestrel (raport medie geometrică: 1,02). C_{max} a levonorgestrel a depășit ușor intervalul acceptat de bioechivalență (raport medie geometrică: 0,86; interval de încredere 90%: 0,737-1,00. Nu au fost studiate efectele unei perioade mai lungi de inducere și de interacțiune cu alte contraceptive hormonale (vezi și pct. 4.4 și 4.6).

Date in vitro

Datele *in vitro* pentru osilodrostat și principalul său metabolit, M34.5, sugerează un potențial atât pentru inhibarea, cât și pentru inducerea CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4/5, o inhibare posibilă dependentă de timp a CYP2C19 și o inhibare posibilă a CYP2E1 și UGT1A1. Nu se poate exclude faptul că osilodrostat poate afecta expunerea la substraturile sensibile pentru aceste enzime.

Datele *in vitro* privind osilodrostat și metabolitul său major M34.5 sugerează un potențial de inhibare a OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 și MATE1. Nu se poate exclude posibilitatea ca osilodrostat să afecteze expunerea la substraturile sensibile pentru acești transportori.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Pe baza datelor preclinice, osilodrostat poate afecta negativ fătul atunci când este administrat la femei gravide. La femeile cu potențial fertil se recomandă efectuarea unui test de sarcină înainte de inițierea tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul terapiei și timp de minimum o săptămână după tratament. Dacă sunt utilizate contraceptive hormonale, altele decât combinațiile orale de etinilestradiol și levonorgestrel, se recomandă utilizarea unei metode de contracepție de tip barieră (vezi pct. 4.5). Isturisa nu trebuie utilizat la femei cu potențial fertil care nu folosesc măsuri contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea osilodrostat la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Isturisa nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă osilodrostat/metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Isturisa și timp de minimum o săptămână după tratament.

Fertilitatea

Nu există informații privind efectul osilodrostat asupra fertilității la om. Studiile la animale au arătat efecte asupra ciclului menstrual și o fertilitate redusă la femelele de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Isturisa are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției amețelii și oboselii (vezi pct. 4.8) și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să utilizeze utilaje dacă apar aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În total 210 pacienți cu boala Cushing au fost tratați cu osilodrostat în studii pivot de fază III.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse (incidență $\geq 10\%$) raportate în studiile pivot de fază III (C2301 și C2302) privind Isturisa au fost insuficiență suprarenală (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare), fatigabilitate, edem, vărsături, greață, scădere a apetitului alimentar, cefalee, amețelă, hipotensiune arterială, artralgie, mialgie, tahicardie și creștere a valorii sanguine a testosteronului.

Profilul de siguranță al Isturisa a rămas în general la fel în toate tipurile de sindrom Cushing studiate în studiile clinice.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse (Tabelul 1) sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate după frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte

frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1 Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Termen agreat*
Tulburări endocrine	Foarte frecvente	Insuficiență suprarenală
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipokaliemie, apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeli, cefalee
	Frecvente	Sincopă
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Tahicardie
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Vărsături, greață, diaree, durere abdominală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, hirsutism**, acnee**
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie, artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, edem
	Frecvente	Stare generală de rău
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori sanguine crescute ale testosteronului**, valori sanguine crescute ale corticotrofinei
	Frecvente	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă, valori serice crescute ale transaminazelor
* Unii termeni denotă un termen comun pentru doi sau mai mulți termeni MedDRA agreeți care sunt considerați clinic similari. Termenul „insuficiență suprarenală” include termenii „deficit de glucocorticoizi”, „insuficiență adrenocorticală acută”, „sindrom de sevraj la steroizi”, „valori scăzute ale cortizolului liber în urină”, „valori scăzute ale cortizolului”. ** Observate la pacienți.		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Inhibarea CYP11B1 de către osilodrostat este asociată cu acumularea de precursori suprarenali de steroizi și valori crescute ale testosteronului. Într-un studiu clinic cu osilodrostat, valorile medii ale testosteronului la pacienți au crescut de la valori situate la limita superioară a intervalului de valori normale la momentul inițial la valori peste limita superioară a intervalului de valori normale. Valorile crescute au revenit la normal atunci când tratamentul a fost întrerupt. Valorile crescute ale testosteronului au fost asociate cu cazuri ușoare până la moderate de hirsutism sau acnee la o subgrupă de pacienți.

Valori ale hormonului adrenocorticotrop (ACTH) de peste 10 ori limita superioară a valorilor normale au fost observate la unii pacienți cu sindrom Cushing tratați cu osilodrostat în studiile clinice (vezi pct. 5.1) și pot fi asociate cu valori ale cortizolului sub limita inferioară a valorilor normale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina hipocortizolism sever. Semnele și simptomele care sugerează hipocortizolism pot include greață, vărsături, fatigabilitate, hipotensiune arterială, durere abdominală, pierdere a apetitului alimentar, amețeli și sincopă.

În caz de supradozaj suspectat, administrarea Isturisa trebuie întreruptă, valorile cortizolului trebuie verificate și, dacă este necesar, trebuie inițiată administrarea suplimentară de corticosteroizi. Poate fi necesară o supraveghere atentă, inclusiv monitorizarea intervalului QT, tensiunii arteriale, glicemiei, echilibrului volemic și electrolitic, până când starea pacientului este stabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anticorticosteroizi, codul ATC: H02CA02

Mecanism de acțiune

Osilodrostat este un inhibitor al sintezei cortizolului. Acesta poate inhiba 11 β -hidroxilaza (CYP11B1), enzima responsabilă de etapa finală a biosintezei cortizolului la nivelul glandelor suprarenale.

Inhibarea CYP11B1 este asociată cu acumularea precursorilor, cum este 11-deoxicortizol, și cu accelerarea biosintezei suprarenale, inclusiv androgeni. În sindromul Cushing, scăderea concentrației plasmatice de cortizol stimulează, de asemenea, secreția de ACTH prin mecanismul de feedback care accelerează biosinteza steroidiană (vezi pct. 4.8).

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu amplu privind intervalul QT (n=86 voluntari sănătoși de sex masculin și feminin) efectuat cu osilodrostat, diferențele maxime privind durata intervalului QTcF față de placebo au fost 1,73 ms (ÎI 90%: 0,15, 3,31) la o doză de 10 mg și de 25,38 ms (ÎI 90%: 23,53, 27,22) la o doză mai mare decât doza recomandată de 150 mg. Pe baza interpolării acestor rezultate, valoarea medie a prelungirii maxime la cea mai mare doză recomandată de 30 mg este estimată a fi +5,3 ms.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța osilodrostat la pacienții adulți cu sindrom Cushing endogen au fost evaluate în două studii multicentrice de fază III (studiul C2301 și C2302).

Studiul C2301 este un studiu de întrerupere a tratamentului randomizat (RW), iar Studiul C2303 este un studiu dublu-orb, randomizat, pentru osilodrostat versus placebo.

Studiul C2301

Studiul C2301 a constatat într-o perioadă deschisă de 26 săptămâni, cu perioadă de tratament cu braț unic cu osilodrostat, urmată de o perioadă de întrerupere a tratamentului randomizată dublu-oarbă cu durată de 8 săptămâni, în care pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie osilodrostat, fie placebo și, ulterior, o perioadă deschisă de 14 săptămâni în care s-a administrat osilodrostat. Pacienții care au menținut beneficiul clinic al osilodrostat au putut continua în perioada de extensie pe termen lung, până când pacienții au ajuns în săptămâna 72, pentru a colecta alte date privind eficacitatea și siguranța.

Criteriile de eligibilitate au inclus sindromul Cushing (cu confirmare a sursei hipofizare a hormonului adrenocorticotrofic în exces) și o valoare medie a cortizolului liber în urină (CLUm, derivate din trei probe de urină colectată în 24 ore) mai mare de 1,5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) la screening.

A fost înrolat un total de 137 pacienți adulți. Vârsta medie a pacienților a fost de 41,2 ani, cei mai mulți au fost femei (77%). Șapte pacienți au avut vârsta de peste 65 ani sau peste. Terapia anterioară a inclus intervenție chirurgicală la nivelul glandei hipofize la 88% dintre pacienți și terapie medicamentoasă anterioară la 75% dintre pacienți. Valorile inițiale medii și mediane ale CLUm au fost de 1006,0 nmol/24 ore (7 x LSVN), respectiv 476,4 nmol/24 ore (3 x LSVN), (LSVN: 138 nmol/24 ore). Comorbiditățile la momentul inițial au inclus hipertensiune arterială (67,9% dintre pacienți), obezitate (29,9%), diabet zaharat (21,9%) și osteoporoză (27,7%).

Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 2 mg osilodrostat de două ori pe zi și doza a putut fi crescută în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuale, pe o perioadă inițială de 12 săptămâni. Pacienții la care doza nu a fost crescută pe durata celor 12 săptămâni ulterioare și cu CLUm $\leq$ LSVN în săptămâna 24 au fost randomizați în raport de 1:1 în săptămâna 26 pentru a li se administra fie osilodrostat, fie placebo, timp de 8 săptămâni (perioadă de întrerupere a tratamentului randomizată, dublu-oarbă), urmată de administrarea de osilodrostat în regim deschis, pe perioada rămasă din studiu. În săptămâna 26, 71 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a continua administrarea osilodrostat (n=36) sau pentru a trece la placebo (n=35). Pacienți care nu au fost eligibili pentru randomizare în săptămâna 24 (n=47) au continuat tratamentul cu osilodrostat în regim deschis. Nouăsprezece pacienți au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 26. 113 pacienți au finalizat săptămâna 48 și 106 pacienți au intrat în faza de extensie. Încă alți 8 pacienți au întrerupt tratamentul între săptămânile 48 și 72.

Criteriul principal de evaluare a fost compararea procentului de respondenți cu răspuns complet în săptămâna 34 (la sfârșitul perioadei de întrerupere a tratamentului randomizată de 8 săptămâni) între pacienții randomizați pentru a continua tratamentul cu substanța activă și cei din grupul cu administrare de placebo. Pentru criteriul final principal, un răspuns complet a fost definit ca valoare CLUm $\leq$ LSVN în săptămâna 34. Pacienții a căror doză a fost crescută în perioada de întrerupere a tratamentului randomizată sau care au întrerupt definitiv tratamentul randomizat au fost considerați nerespondenți. Criteriul final secundar cheie a fost de a evalua rata răspunsului complet în săptămâna 24. Pacienții la care a fost crescută doză între săptămânile 12 și 24 și pacienți fără o evaluare valabilă a CLUm în săptămâna 24 au fost considerați nerespondenți pentru criteriul final secundar cheie.

Rezultate

Studiul C2301 și-a îndeplinit obiectivele finale primare și secundare (Tabelul 2).

Valorile mediane ale CLUm au scăzut la 62,5 nmol/24 ore (-84,1% modificare față de valoarea inițială, n=125) în săptămâna 12, la 75,5 nmol/24 ore (-82,3%, n=125) în săptămâna 24 și la 63,3 nmol/24 ore (-87,9%, n=108) în săptămâna 48 și la 64 nmol/24 ore (-86,6%, n=96) în săptămâna 72.

Timpul median până la prima valoare CLUm normală, cu escaladarea dozei folosite în studiu, a fost de 41 de zile.

Tabelul 2 Rezultate cheie: Studiu de fază III la pacienții cu sindrom Cushing (studiul C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Obiectiv primar: Procent de respondenți la sfârșitul perioadei de întrerupere a tratamentului randomizată (săptămâna 34) n (%) (ÎI 95%)	31 (86,1) (70,5, 95,3)	10 (29,4) (15.1, 47,5)	
Diferența privind rata de răspuns (risc relativ): osilodrostat comparativ cu placebo	13,7 (3,7, 53,4) valoare p bilaterală <0,001		
Obiective secundare:			Toți pacienți N=137
Obiectiv secundar cheie: Procent de pacienți cu CLUm ≤LSVN în săptămâna 24 și fără creștere a dozei după săptămâna 12 (ÎI 95%)			72 (52,6%) (43,9, 61,1)
Rată completă de răspuns CLUm (CLUm ≤LSVN) în săptămâna 48 (ÎI 95%)			91 (66,4%) (57,9, 74,3)
Rată completă de răspuns CLUm (CLUm ≤LSVN) în săptămâna 72 (ÎI 95%)			86 (62,8%) (54,1, 70,9)
CLUm: cortizol liber în urină valoare medie; LSVN: limită superioară a valorilor normale; ÎI: interval de încredere; răspuns: CLUm ≤LSVN.			

Au fost observate ameliorări ale parametrilor cardiovasculari și metabolici (Tabelul 3) și 85,6% dintre pacienți cu evaluări disponibile au prezentat o ameliorare a minimum o caracteristică fizică asociată sindromului Cushing în săptămâna 48. Odată cu urmărirea mai îndelungată, ameliorările parametrilor cardiovasculari, metabolici și ale caracteristicilor fizice ale bolii Cushing s-au menținut.

Tabelul 3 Parametri cardiovasculari și metabolici

	Valoare inițială	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Tensiune arterială sistolică (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Tensiune arterială diastolică (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Greutate corporală (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Circumferința taliei (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

De asemenea, tratamentul cu osilodrostat a determinat o ameliorare a rezultatelor raportate de pacienți. Ameliorările față de valoarea inițială peste diferența importantă minimă stabilită (MID) au fost observate pentru QoL pentru sindromul Cushing (scor total, subscala Probleme de ordin fizic și subscala Probleme de ordin psihosocial), indicele EQ-5D Utility și scorurile BDI-II (depresie). Scorul total mediu pentru sindromul Cushing QoL s-a îmbunătățit de la 42,2 la momentul inițial la 58,2 (+14,0; +52,3% modificare față de valoarea inițială) în săptămâna 48. Ameliorările observate în timpul fazei principale s-au menținut și în timpul fazei de extensie.

Studiul C2302

Studiul C2302 a utilizat un protocol dublu-orb, controlat cu placebo și a fost efectuat la 74 de pacienți adulți (dintre care 73 erau sub tratament) cu boală Cushing (BC). Studiul a fost alcătuit dintr-o fază principală de 12 săptămâni, o perioadă dublu-oarbă, controlată cu placebo, urmată de o perioadă de tratament în regim deschis de 36 de săptămâni cu osilodrostat. Criteriile de eligibilitate au inclus o valoare medie a cortizolului liber în urină (CLUm, derivată din trei probe de urină colectată în 24 ore) mai mare de 1,3 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSVN=138 nmol/24 ore) la screening și confirmare a sursei hipofizare a ACTH în exces.

Vârsta medie a pacienților înregistrați a fost de 41,2 ani, iar 84% au fost femei. În total, 87,7% au fost supuși unei intervenții chirurgicale înainte de intrarea în studiu și 12,3% din pacienți au fost supuși

radioterapiei înainte de începerea studiului. Următoarele comorbidități relevante au fost raportate în istoricul medical al pacienților înregistrați: hipertensiune arterială (61,6%), obezitate (13,7%), diabet zaharat (16,4%) și osteoporoză (26,0%). Valorile inițiale medii și mediane ale CLUm au fost de 340,3 nmol/24 ore (2,5 x LSVN), respectiv 431,7 nmol/24 ore (3 x LSVN).

La vizita inițială, pacienții au fost alocați randomizat în raport 2:1 pentru a li se administra fie osilodrostat 2 mg de două ori pe zi, fie placebo corespunzător; doza a putut fi crescută treptat la intervale de 3 săptămâni până la 20 mg de două ori pe zi. La finalul perioadei de randomizare dublu-orbă, toți pacienții au fost tratați cu osilodrostat în regim deschis. Doza inițială a fost 2 mg de două ori pe zi. Pacienții cărora li se administra doza zilnică <2 mg de două ori pe zi în timpul fazei randomizate dublu-orbe, controlată cu placebo, de 12 săptămâni, au continuat cu ultima doză din perioada I, indiferent de tratament.

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost compararea procentului de respondenți cu răspuns complet (CLUm $\leq$ LSVN) la finalul perioadei de 12 săptămâni controlate cu placebo între pacienții randomizați la tratamentul cu osilodrostat și cei randomizați la administrarea de placebo. Pacienții care au întrerupt tratamentul randomizat sau au întrerupt studiul în timpul perioadei controlate cu placebo au fost considerați nerespondenți. Criteriul final secundar cheie a fost de a evalua procentul de respondenți cu răspuns complet în ambele brațe combinate din săptămâna 36 (CLUm $\leq$ LSVN) la pacienții cărora li s-a administrat osilodrostat. Reducerea dozei și întreruperea temporară a dozei din motive de siguranță nu a împiedicat pacienții să fie numărați ca și respondenți cu răspuns complet pentru criteriul final secundar cheie.

Rezultate

În studiul C2302 obiectivul final primar privind eficacitatea (procentul de respondenți cu răspuns complet la finalul perioadei controlate cu placebo de 12 săptămâni) a fost îndeplinit.

Tabelul 4 Rezultatele obiectivului final primar - Studiu de fază III (studiul C2302)

	Osilodrostat n=48	Placebo n=25	
Obiectiv primar: Rată de răspuns complet la finalul perioadei de 12 săptămâni controlate cu placebo (ÎÎ 95%*)	37 (77,1) (62,7, 88,0)	2 (8,0) (11,0, 26,0)	
Diferența privind rata de răspuns (risc relativ): osilodrostat comparativ cu placebo	43,4 (7,1, 343,2) valoare p bilaterală <0,0001		
Obiective secundare:			Toți pacienți N=73
Obiectiv secundar cheie: Procent de respondenți cu răspuns complet după tratament timp de 36 de săptămânicu osilodrostat în ambele brațe combinat (ÎÎ 95%)			59/73 (80,8%) (69,9, 89,1)
CLUm: cortizol liber în urină valoare medie; LSVN: limită superioară a valorilor normale; ÎÎ: interval de încredere; răspuns: CLUm ≤LSVN.			

Per total, CLUm a scăzut constant în timpul tratamentului cu osilodrostat. Valoarea CLUm mediană a fost redusă de la 342,2 nmol/24 ore (2,5 x LSVN) la vizita inițială la 49,2 nmol/24 ore (0,4 x LSVN; modificare față de valoarea inițială -83,6%) în săptămâna 12 la pacienții tratați cu osilodrostat, în timp ce valoarea CLUm mediană la pacienții la care s-a administrat placebo a ajuns de la 297,6 nmol/24 ore (2,2 x LSVN) la vizita inițială la 305,5 nmol/24 ore (2,2 x LSVN; modificare față de valoarea inițială +4,5%).

Timpul median până la prima valoare CLUm normală, cu escaladarea dozei folosite în studiu, a fost de 35 de zile la pacienții tratați cu osilodrostat.

Tratamentul cu osilodrostat a demonstrat o ameliorare a parametrilor clinici cardiovasculari și metabolici (de exemplu, glicemia în condiții de repaus alimentar, tensiunea arterială sistolică (TAS), tensiunea arterială diastolică (TAD), greutatea și circumferința taliei) asociați cu Boala Cushing. Ameliorarea acestor parametri a fost deja observată la finalul perioadei controlate cu placebo (săptămâna 12) și s-a menținut în timpul perioadei de tratament în regim deschis (săptămânile 12-48).

În timpul perioadei controlate cu placebo a existat o tendință la mai mulți pacienți din brațul de tratament cu osilodrostat de a prezenta ameliorări ale caracteristicilor fizice ale Bolii Cushing, comparativ cu pacienții din brațul cu administrare de placebo. Excepție de la aceasta au făcut eritemul facial, vergeturile și atrofia musculară proximală.

Alte cauze ale sindromului Cushing

Eficacitatea osilodrostat a fost de asemenea evaluată la 9 pacienți japonezi adulți, cu alte cauze ale sindromului Cushing (adenom suprarenal, sindrom de ACTH ectopic și hiperplazie suprarenală macronodulară ACTH independentă, studiul C1201). În săptămâna 12 (obiectiv primar), a fost observat un răspuns complet ($CLUM \leq LNS$) la 6 pacienți (66,7%) și un răspuns parțial (scădere $CLUM$ cu minimum 50%) la un pacient suplimentar (11,1%). Doza medie mediană utilizată în studiu a fost de 2,6 mg/zi (interval 1,3-7,5 mg/zi). Durata medie a tratamentului în acest studiu a fost de 24 săptămâni și expunerea pe termen lung a fost limitată.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu osilodrostat la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în indicația de hiperfuncție corticosuprarenală (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Osilodrostat este un compus extrem de solubil și extrem de permeabil (clasa BCS 1). Acesta este absorbit rapid ($t_{max} \sim 1$ oră) și absorbția orală la om este presupusă a fi aproape completă. Starea de echilibru este atinsă până în ziua 2.

Administrarea concomitentă cu alimente nu afectează absorbția într-o măsură semnificativă clinic. Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși ($n=20$), administrarea unei doze unice de osilodrostat 30 mg cu o masă cu conținut crescut de grăsimi a determinat o scădere modestă a ASC și C_{max} cu 11%, respectiv 21%, și timpul median t_{max} a fost prelungit de la 1 la 2,5 ore.

În studiile clinice nu a fost observată nicio acumulare sau autoinducere relevantă clinic. Un raport de acumulare de 1,3 a fost estimat pentru intervalul de doze de la 2 mg până la 30 mg.

Distribuție

Volumul median aparent de distribuție (V_z/F) al osilodrostat este de aproximativ 100 litri. Legarea de proteinele plasmatice a osilodrostatului și metabolitului său principal M34.5 este redusă (sub 40%) și independentă de concentrație. Raportul concentrației sânge-plasmă pentru osilodrostat este de 0,85.

Osilodrostat nu este un substrat pentru transportorii OATP1B1 sau OATP1B3.

Metabolizare

La om, într-un studiu privind ADME efectuat la subiecții sănătoși după administrarea unei doze unice de [^{14}C]-osilodrostat 50 mg, metabolizarea a fost considerată calea cea mai importantă de eliminare pentru osilodrostat, dat fiind că ~80% din doză a fost eliminată sub formă de metaboliți. Nu se

presupune că metabolizii contribuie la efectul farmacologic al osilodrostat. Cei trei metaboliti principali din plasmă (M34.5, M16.5 și M24.9) au reprezentat 51%, 9%, respectiv 7% din doză. Atât M34.5, cât și M24.9 au timpi de înjumătățire plasmatică mai lungi decât osilodrostat și se anticipează un nivel de acumulare la administrarea dozei de două ori pe zi. S-a demonstrat că scăderea contribuției osilodrostatului la ASC asociată substanței marcate radioactiv, cu o perioadă de timp după administrarea dozei, a coincis îndeaproape cu creșterea corespunzătoare a contribuției M34.5.

Au fost caracterizați treisprezece metaboliti în urină, cei trei metaboliti principali fiind M16.5, M22 (un glucunoronoconjugat M34.5) și M24.9, cu 17, 13, respectiv 11% din doză. Formarea metabolitului principal din urină M16.5 (N- glucunoronoconjugat direct) a fost catalizată de UGT1A4, 2B7 și 2B10. Mai puțin de 1% din doză a fost eliminat sub forma M34.5 (osilodrostat dioxigenat) în urină, dar 13% din doză a fost identificat sub forma M22 (M34.5-glucunoronoconjugat). Formarea M34.5 nu a fost mediată de enzimele CYP.

Mai multe enzime CYP și glucuronoziltransferaze UDP contribuie la metabolizarea osilodrostatului și nicio enzimă nu contribuie singură în proporție mai mare de 25% la clearance-ul total. Principalele enzime CYP implicate în metabolizarea osilodrostatului sunt CYP3A4, 2B6 și 2D6. Contribuția totală CYP este 26%, contribuția totală UGT este 19% și metabolizarea nemediată de enzimele CYP și UGT s-a dovedit a contribui la ~50% din clearance-ul total. Suplimentar, pentru osilodrostat s-a demonstrat un nivel ridicat de permeabilitate intrinsecă, un raport redus de eflux și un impact modest al inhibitorilor asupra raportului de eflux *in vitro*. Aceasta sugerează faptul că potențialul apariției interacțiunilor clinice între medicamente (IMM) cu medicamente administrate concomitent care inhibă transportori sau o enzimă CYP sau UGT unică este redus.

Datele *in vitro* indică faptul că metabolizii nu contribuie la efectul farmacologic al osilodrostat.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al osilodrostat este de aproximativ 4 ore.

Într-un studiu privind ADME, cea mai mare parte (91%) din doza de osilodrostat marcată radioactiv a fost eliminată în urină, doar o cantitate minoră fiind eliminată în materiile fecale (1,6% din doză). Procentul redus din doză eliminat prin urină sub formă de osilodrostat nemodificat (5,2%) indică faptul că metabolizarea este calea majoră de eliminare la om.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea (ASC_{inf} și C_{max}) a crescut mai mult decât proporțional cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Interacțiuni între medicamente (vezi și pct. 4.5)

Datele *in vitro* indică faptul că nici osilodrostat și nici metabolitul său principal, M34.5, nu inhibă următoarele enzime și transportori la concentrații relevante din punct de vedere clinic: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 și MATE2-K. Dat fiind că expunerea la M34.5 nu a fost stabilită încă după administrarea de doze repetate, relevanța clinică pentru M34.5 a rezultatelor interacțiunii *in vitro* între medicament este necunoscută.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Într-un studiu de fază I, la 33 subiecți cu grade diverse de disfuncție hepatică, la care s-a administrat o doză unică de osilodrostat 30 mg, ASC_{inf} a fost de 1,4 și 2,7 ori mai mare în cohortele cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), respectiv severă (Child-Pugh C). C_{max} a fost cu 15 și 20% mai mică în cohortele cu insuficiență hepatică moderată și severă. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică a crescut la 9,3 ore și 19,5 ore în cohortele cu insuficiență hepatică moderată și severă. Insuficiența hepatică ușoară (Child-Pugh A) nu a influențat expunerea într-o măsură

semnificativă. Rata de absorbție nu a fost afectată de gradul insuficienței hepatice.

Insuficiență renală

Într-un studiu de fază I, la 15 subiecți cu grade diferite de disfuncție renală, la care s-a administrat o doză unică de osilodrostat 30 mg, a fost observată o expunere sistemică comparabilă la subiecții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal și funcție renală normală.

Rasă/etnie și masă corporală

Biodisponibilitatea relativă a fost cu aproximativ 20% mai mare la pacienții asiatici, comparativ cu alte etnii. Masa corporală nu s-a dovedit a fi un factor determinant major al acestei diferențe.

Vârstă și sex

Vârsta și sexul nu au avut un impact semnificativ asupra expunerii la osilodrostat la adulți. Numărul de pacienți vârstnici din studiile clinice a fost limitat (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după administrarea de doze repetate

În studiile privind toxicitatea după administrarea de doze repetate efectuate la șoareci, șobolani și câini, sistemul nervos central, ficatul, organele aparatului reproducător al femelelor și glandele suprarenale au constituit principalele organe-țintă. În studiile de lungă durată (26 și 39 săptămâni), valoarea minimă a dozei la care nu au apărut reacții adverse - NOAEL în ceea ce privește efectele asupra ficatului, organelor aparatului reproducător al femelelor și glandelor suprarenale a fost de minimum patru ori mai mare decât doza care determină expunerea clinică la om, pe baza ASC. Datele privind SNC (agresivitate, hipersensibilitate tactilă și activitate crescută sau scăzută) provin din studiile efectuate la șobolan, șoarece și câine. NOAEL pentru efectele de la nivelul SNC a fost de aproximativ 2 ori valoarea C_{max} liber la om, la speciile cele mai sensibile.

Carcinogenitate și mutagenitate

Testele de genotoxicitate efectuate *in vitro* în sisteme bacteriene și *in vitro* și *in vivo* la sisteme mamifere, cu și fără activare metabolică, nu indică un risc relevant la om. În studii privind carcinogenitatea efectuate la șobolan și șoarece, a fost observată o incidență crescută a adenomului/carcinomului hepatocelular (la doze mai mici la masculi decât la femele) și modificări neoplazice ale adenomului/carcinomului folicular tiroidian (numai la șobolani masculi). Este probabil ca datele să fie specifice rozătoarelor și să fie considerate nerelevante la om.

Fertilitate și toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile privind funcția de reproducere efectuate la iepure și șobolan au demonstrat embriotoxicitate, fetotoxicitate (resorbție crescută și viabilitate fetală scăzută, greutate corporală fetală redusă, malformații externe și variații viscerele și scheletale) și teratogenitate la doze materne toxice. NOAEL a fost de 10 ori mai mare decât doza care determină expunerea la om (ASC) într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală și de 8 până la 73 ori mai mare decât doza care determină expunerea la om (ASC) într-un studiu privind fertilitatea la șobolan și dezvoltarea embrionară incipientă. NOAEL pentru mamă și fetus în studiul privind dezvoltarea embrionară efectuat la iepure a fost de 0,6 ori mai mare decât doza care determină expunerea la om (ASC).

Toxicitate juvenilă

Datele din studiile privind toxicitatea la șobolani tineri au fost, în mare, conforme cu cele observate în studiile la șobolani adulți. A fost observată o maturizare sexuală întârziată la doze mari, fără efecte asupra performanței de reproducere generale sau parametrilor după o perioadă de recuperare de 6 săptămâni. Nu au existat efecte asupra dezvoltării oaselor lungi sau comportamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Manitol
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc

Comprimat de 1 mg

Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Comprimat de 5 mg

Oxid galben de fer (E172)

Comprimat de 10 mg

Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din Al/Al a câte 10 comprimate.
Ambalaje conținând 60 comprimate (6 blistere a câte 10 comprimate).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Isturisa 1 mg comprimate filmate

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg comprimate filmate

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg comprimate filmate

EU/1/19/1407/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 ianuarie 2020
Data ultimei reînnoiri: 07 octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Isturisa 1 mg comprimate filmate
osilodrostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține osilodrostat 1 mg (sub formă de fosfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1407/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Isturisa 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isturisa 1 mg comprimate
osilodrostat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Rare Diseases

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Isturisa 5 mg comprimate filmate
osilodrostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține osilodrostat 5 mg (sub formă de fosfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1407/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Isturisa 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isturisa 5 mg comprimate
osilodrostat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Rare Diseases

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Isturisa 10 mg comprimate filmate
osilodrostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține osilodrostat 10 mg (sub formă de fosfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1407/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Isturisa 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isturisa 10 mg comprimate
osilodrostat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Rare Diseases

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Isturisa 1 mg comprimate filmate
Isturisa 5 mg comprimate filmate
Isturisa 10 mg comprimate filmate
osilodrostat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Isturisa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Isturisa
3. Cum să utilizați Isturisa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Isturisa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Isturisa și pentru ce se utilizează

Ce este Isturisa

Isturisa este un medicament care conține substanța activă osilodrostat.

Pentru ce se utilizează Isturisa

Isturisa este utilizat la adulți pentru a trata sindromul Cushing endogen, o tulburare în care corpul produce o cantitate prea mare dintr-un hormon numit cortizol, care poate duce la o varietate de simptome, cum sunt creștere în greutate (mai ales în jurul taliei), față în formă de lună plină, apariția de vânătăi cu ușurință, menstruații neregulate, creștere în exces a părului pe corp și pe față și stare generală de slăbiciune, oboseală sau rău.

Cum acționează Isturisa

Isturisa blochează principala enzimă care produce cortizolul la nivelul glandelor suprarenale. Efectul acestuia este de a scădea secreția excesivă de cortizol și de a ameliora simptomele sindromului Cushing endogen.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Isturisa

Nu utilizați Isturisa

- dacă sunteți alergic la osilodrostat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Isturisa, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă oricare dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Isturisa:

- dacă aveți o boală a inimii sau o tulburare a ritmului bătăilor inimii, cum sunt bătăi neregulate ale inimii, inclusiv o boală numită sindrom de interval QT prelungit (prelungire a intervalului

QT).

- dacă aveți o boală a ficatului; este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza de Isturisa.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați două sau mai multe dintre aceste simptome pe durata tratamentului cu Isturisa. Acestea pot indica faptul că aveți insuficiență suprarrenală (valori mici de cortizol):

- slăbiciune
- stare de confuzie
- oboseală
- lipsă a poftei de mâncare
- greață (senzație de rău)
- vărsături

După ce încetați să luați Isturisa aceste simptome pot persista timp de mai multe luni. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră deoarece puteți avea nevoie de monitorizare suplimentară și/sau tratament.

Analize efectuate înainte și în timpul tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge și/sau urină înainte de a începe tratamentul și, în mod regulat, pe durata tratamentului, pentru a depista anumite posibile valori anormale ale magneziului, calciului și potasiului și, de asemenea, pentru a măsura valorile cortizolului. În funcție de rezultate, medicul dumneavoastră vă poate schimba doza.

Acest medicament poate avea un efect nedorit (numit prelungirea intervalului QT) asupra funcției inimii. Prin urmare, medicul dumneavoastră va verifica, de asemenea, apariția acestui efect, efectuându-vă o electrocardiogramă (ECG) înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului.

Dacă sindromul Cushing este determinat de o tumoră benignă (numită adenom) la nivelul glandei hipofize, medicul dumneavoastră poate avea în vedere întreruperea tratamentului dumneavoastră, dacă un examen al glandei hipofize arată că adenomul s-a extins în regiunile adiacente.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani, pentru că nu sunt disponibile date la acești pacienți.

Isturisa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Este deosebit de important să menționați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente care pot avea un efect nedorit (numit prelungirea intervalului QT) asupra activității inimii. Acestea includ medicamente utilizate pentru bătăi anormale ale inimii, cum sunt chinidină, sotalol și amiodaronă; medicamente utilizate pentru alergii (antihistaminice); antidepresive cum este amitriptilina și medicamente pentru tulburări mintale (antipsihotice); antibiotice, inclusiv următoarele tipuri: macrolide, fluorochinolone sau imidazol; și alte medicamente pentru boala Cushing (pasireotidă, ketoconazol)
- teofilină (utilizată pentru a trata probleme ale respirației) sau tizanidină (utilizată pentru a trata durerea musculară și/sau crampe musculare)

Sarcina și alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazului în care medicul v-a recomandat acest lucru. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepție

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe durata tratamentului și timp de minimum o săptămână de la ultima doză administrată. Adresați-vă medicului

dumneavoastră cu privire la necesitatea contracepției înainte de a începe să luați Isturisa.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pot apărea amețeli și oboseală pe durata tratamentului cu Isturisa. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă aveți aceste simptome.

Isturisa conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Isturisa

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială obișnuită este de două comprimate de 1 mg de două ori pe zi (la interval de aproximativ 12 ore). Pacienții de origine asiatică și pacienții cu boală a ficatului pot necesita o doză inițială mai mică (un comprimat de 1 mg de două ori pe zi).

După ce ați început tratamentul, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza. Aceasta va depinde de modul în care răspundeți la tratament. Cea mai mare doză recomandată este de 30 mg, de două ori pe zi.

Comprimatele Isturisa se administrează oral, cu sau fără alimente.

Dacă utilizați mai mult Isturisa decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Isturisa decât trebuie și nu vă simțiți bine (de exemplu, prezentați o stare de slăbiciune, confuzie, oboseală, stare de rău sau dacă simțiți nevoia să vărsați) sau dacă altă persoană a luat accidental medicamentul dumneavoastră, adresați-vă imediat unui medic sau spitalului pentru recomandări. Este posibil să fie necesar tratament medical.

Dacă uitați să utilizați Isturisa

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. În schimb, așteptați până la momentul administrării dozei următoare și luați-o la momentul programat.

Dacă încetați să utilizați Isturisa

Nu încetați să utilizați Isturisa dacă medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru. Dacă opriți tratamentul cu Isturisa, este posibil ca simptomele dumneavoastră să reapară.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave. Vă rugăm să aveți o grijă deosebită mai ales cu privire la următoarele:

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați o tulburare a inimii sau a ritmului bătăilor inimii, cum sunt bătăi rapide și neregulate ale inimii, chiar și în perioade de repaus, palpitații, pierdere a conștienței sau leșin (acestea pot fi un semn al unei tulburări numite prelungire a intervalului QT, o reacție adversă care poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați două sau mai multe dintre aceste simptome: slăbiciune, stare de confuzie, oboseală (fatigabilitate), lipsă a poftei de mâncare, greață (senzație de rău), vărsături. Acestea pot indica faptul că aveți insuficiență suprarenală (valori mici ale cortizolului), o reacție adversă care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane. Insuficiența suprarenală apare când Isturisa reduce prea mult cantitatea de cortizol.

Probabilitatea ca aceasta să apară este mai mare în perioadele de stres crescut. Medicul dumneavoastră va corecta acest lucru, utilizând un medicament hormonal sau ajustând doza de Isturisa.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- valori scăzute de cortizol (insuficiență suprarenală)
- vărsături
- greață (senzație de rău)
- diaree
- durere abdominală
- oboseală (fatigabilitate)
- acumulare de lichid care duce la umflare (edem), mai ales la nivelul gleznelor
- valori anormale ale analizelor de sânge (valori crescute ale testosteronului, valori crescute ale hormonului adrenocorticotrof, cunoscut și ca ACTH, valori scăzute ale potasiului)
- poftă de mâncare scăzută
- amețeli
- bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- mialgie (durere musculară)
- artralgie (durere de articulații)
- durere de cap
- erupții trecătoare pe piele
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- creștere excesivă a părului la nivelul feței sau corpului (hirsutism)
- acnee

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- stare generală de rău (stare de rău)
- rezultate anormale ale analizelor funcției hepatice
- leșin (sincopă)
- activitate electrică anormală a inimii, care afectează ritmul bătăilor inimii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Isturisa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Isturisa

- Substanța activă este osilodrostat. Fiecare comprimat filmat conține osilodrostat 1 mg, osilodrostat 5 mg sau osilodrostat 10 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - În nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Isturisa conține sodiu”), stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru.
 - În film: hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxizi de fer (E172, vezi mai jos), macrogol și talc.
 - Isturisa 1 mg comprimate filmate conțin oxid galben de fer și oxid roșu de fer.
 - Isturisa 5 mg comprimate filmate conțin oxid galben de fer.
 - Isturisa 10 mg comprimate filmate conțin oxid galben de fer, oxid roșu de fer și oxid negru de fer.

Cum arată Isturisa și conținutul ambalajului

Isturisa este disponibil în ambalaje conținând 60 comprimate filmate.

Comprimatele de 1 mg sunt de culoare galben deschis, rotunde, netede și ștanțate cu „1” pe o parte. Diametrul aproximativ este de 6,1 mm.

Comprimatele de 5 mg sunt de culoare galbenă, rotunde, netede și ștanțate cu „5” pe o parte. Diametrul aproximativ este de 7,1 mm.

Comprimatele de 10 mg sunt de culoare maron-portocaliu pal, rotunde, netede și ștanțate cu „10” pe o parte. Diametrul aproximativ este de 9,1 mm.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

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

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Luând în considerare raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru osilodrostat, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile în literatura de specialitate privind reducerea susținută a cortizolului după întreruperea tratamentului, și având în vedere un mecanism plauzibil de acțiune, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între osilodrostat și reducerea susținută a cortizolului după întreruperea tratamentului este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin osilodrostat ar trebui modificate în consecință pentru a reflecta acest nou aspect al hipocortizolismului în secțiunea 4.4.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru osilodrostat, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin osilodrostat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.