

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isturisa 1 mg filmomhulde tabletten
Isturisa 5 mg filmomhulde tabletten
Isturisa 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isturisa 1 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat osilodrostatfosfaat overeenkomend met 1 mg osilodrostat.

Isturisa 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat osilodrostatfosfaat overeenkomend met 5 mg osilodrostat.

Isturisa 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat osilodrostatfosfaat overeenkomend met 10 mg osilodrostat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Isturisa 1 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, biconvexe tabletten met schuine randen, zonder breukstreep, met op één zijde een '1' in reliëf. De diameter bedraagt ongeveer 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, biconvexe tabletten met schuine randen, zonder breukstreep, met op één zijde een '5' in reliëf. De diameter bedraagt ongeveer 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmomhulde tabletten

Lichtoranjebruine, ronde, biconvexe tabletten met schuine randen, zonder breukstreep, met op één zijde een '10' in reliëf. De diameter bedraagt ongeveer 9,1 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Isturisa is geïndiceerd voor de behandeling van het endogene syndroom van Cushing bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen die ervaring in endocrinologie of interne geneeskunde hebben en toegang hebben tot de geschikte faciliteiten voor het controleren van biochemische responsen, aangezien de dosering aan de therapeutische behoeften van de patiënt moet worden aangepast op basis van de normalisatie van de cortisolspiegel.

Dosering

De aanbevolen startdosis is 2 mg osilodrostat tweemaal daags. Voor patiënten van Aziatische afkomst wordt een verlaagde startdosis van 1 mg tweemaal daags aanbevolen (zie rubriek 5.2).

De dosis kan geleidelijk getitreerd worden (in eerste instantie in dosisstappen van 1 of 2 mg) op basis van individuele respons en verdraagbaarheid, met als doel het bereiken van normale cortisolspiegels. Het wordt aanbevolen om de concentraties cortisol (bijv. vrij cortisol in 24-uurs urine, serum-/plasmacortisol) om de 1-2 weken te controleren totdat een adequate klinische respons wordt gehandhaafd. Daarna kunnen minder frequente controles worden overwogen indien klinisch aangewezen, behalve als er redenen zijn voor aanvullende monitoring (zie rubriek 4.4 en 4.5). Verhogingen van de dosis mogen niet vaker voorkomen dan eens per 1-2 weken en moeten gestuurd worden op basis van de resultaten van cortisolmetingen en de individuele klinische respons.

De dosis osilodrostat moet worden verlaagd of de behandeling moet tijdelijk worden onderbroken indien de cortisolspiegel beneden de ondergrens van normaal ligt, of indien er een snelle daling van de cortisolspiegel tot de lagere waarden van de normale waarden optreedt, of indien de patiënt tekenen of symptomen heeft die duiden op hypocortisolisme (zie rubriek 4.4). Isturisa kan worden hervat na het verdwijnen van de symptomen bij een lagere dosis, mits de cortisolspiegel boven de ondergrens van normaal ligt in afwezigheid van glucocorticoïdsuppletie. Behandeling van andere vermoede bijwerkingen op enig moment tijdens de behandeling kan ook een tijdelijke verlaging van de dosis of een tijdelijke onderbreking van de behandeling vereisen.

De gebruikelijke onderhoudsdosis in klinische onderzoeken varieerde tussen 2 en 7 mg tweemaal daags.

De maximale aanbevolen dosis van Isturisa is 30 mg tweemaal daags.

Als een dosis wordt gemist, moet de patiënt de voorgeschreven dosis innemen op het volgende geplande tijdstip; de volgende dosis mag niet worden verdubbeld.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er zijn geen aanwijzingen die erop duiden dat bij patiënten van 65 jaar en ouder de dosis moet worden aangepast. De gegevens over het gebruik van osilodrostat bij deze populatie zijn echter beperkt en Isturisa moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt in deze leeftijdsgroep.

Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De concentraties vrij cortisol in urine (*urinary free cortisol*, UFC) moeten, vanwege de verminderde UFC-klaring, met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten dienen alternatieve methoden voor het controleren van de hoeveelheid cortisol te worden overwogen.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk. Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) is de aanbevolen startdosis 1 mg tweemaal daags. Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is de aanbevolen startdosis 1 mg eenmaal daags, 's avonds, met een initiële optitratie tot 1 mg tweemaal daags (zie rubriek 5.2).

Er zijn beperkte gegevens over gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornis. Frequentere controle van de bijnierfunctie kan tijdens dosistitratie vereist zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Isturisa bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Isturisa kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypocortisolisme

Remming van de cortisolsynthese door osilodrostat heeft geleid tot hypocortisolisme-gerelateerde voorvallen, zoals cortisolonttrekkingssyndroom (symptomatische daling van cortisolspiegels, maar nog wel boven de ondergrens van de normale waarden) en bijnierinsufficiëntie (cortisolspiegels beneden de normale waarden).

De cortisolspiegel moet met regelmatige tussenpozen gecontroleerd worden (zie rubriek 4.2), aangezien hypocortisolisme-gerelateerde voorvallen op elk moment tijdens de behandeling en na stopzetting van de behandeling kunnen optreden. Aanvullende monitoring is aanbevolen met name tijdens omstandigheden met een verhoogde vraag naar cortisol, zoals lichamelijke of psychische stress, of tijdens veranderingen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die de blootstelling aan osilodrostat kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.5). Het wordt aanbevolen laboratoriummethoden te gebruiken die geen significante kruisreactiviteit vertonen met precursoren van cortisol zoals 11-deoxycortisol die tijdens behandeling met osilodrostat kunnen toenemen.

Patiënten moeten geattendeerd worden op de tekenen en symptomen die in verband worden gebracht met hypocortisolisme (bijv. nausea, braken, vermoeidheid, abdominale pijn, verminderde eetlust en duizeligheid).

Symptomatische patiënten moeten gecontroleerd worden op hypotensie, hyponatriëmie, hyperkaliëmie en/of hypoglykemie. Indien hypocortisolisme wordt vermoed, moet de cortisolspiegel worden bepaald en een tijdelijke verlaging van de dosis of een tijdelijke onderbreking van Isturisa worden overwogen. Na stopzetting van de behandeling met osilodrostat kan cortisolonderdrukking maanden aanhouden, ongeacht de toegediende dosis osilodrostat, en kan aanvullende monitoring nodig zijn. Indien nodig, dient corticosteroïdsuppletie te worden gestart. Na het verdwijnen van de symptomen kan osilodrostat worden hervat met een lagere dosis, mits de cortisolspiegel boven de ondergrens van normaal ligt in afwezigheid van glucocorticoïdsuppletie.

QTc-verlenging

In een grondig QT-onderzoek werd osilodrostat in verband gebracht met een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval (gemiddelde toename van de maximale geschatte QTcF met +5,3 ms bij de hoogste aanbevolen dosis van 30 mg), wat hartaritmieën kan veroorzaken (zie rubriek 5.1). QT-verlenging en klinisch relevante ECG bevindingen zijn als bijwerking gemeld in klinisch onderzoek.

Er moet een electrocardiogram (ECG) worden gemaakt voorafgaand aan de start van de behandeling met Isturisa, binnen één week na het instellen van de behandeling en daarna waar dit klinisch aangewezen is. Indien het QTc-interval voorafgaand aan of tijdens de behandeling langer is dan

480 ms, wordt aanbevolen een cardioloog te raadplegen. Tijdelijke dosisverlaging of onderbreking kan nodig zijn.

Elke hypokaliëmie, hypocalciëmie en/of hypomagnesiëmie moet(en) vóór toediening van Isturisa worden gecorrigeerd en tijdens de behandeling moeten de elektrolytspiegels periodiek worden gecontroleerd.

Isturisa moet met voorzichtigheid worden gebruikt en de risico/batenanalyse moet zorgvuldig worden beoordeeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging zoals:

- congenitaal lang-QT-syndroom,
- significante hart- en vaatziekte (inclusief congestief hartfalen, recent myocardiinfarct, instabiele angina pectoris, aanhoudende ventriculaire tachycardie, tweede- en derdegraads hartblok en klinisch belangrijke bradyaritmieën) en
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Als Isturisa wordt gebruikt bij patiënten met deze risicofactoren, worden frequentere ECG-controles aanbevolen.

Corticotrofe tumorgroei

Stopzetting van de behandeling met osilodrostat moet worden overwogen bij patiënten die tijdens de behandeling door MRI geverifieerde corticotrofe tumorinvasiviteit ontwikkelen.

Gelijktijdig gebruik met sterke enzymremmers of enzyminductoren

Voorzichtigheid en nauwlettende controle worden geadviseerd wanneer gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden geïntroduceerd of gestaakt die meerdere enzymen sterk remmen of induceren tijdens de behandeling met osilodrostat (zie rubriek 4.5), omdat deze de blootstelling aan osilodrostat kunnen beïnvloeden en kunnen leiden tot een risico op bijwerkingen (als gevolg van een mogelijke toename van de blootstelling) of tot een verminderde werkzaamheid (vanwege een mogelijke afname van de blootstelling).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Isturisa kan schadelijk zijn voor de foetus. Voordat de behandeling met Isturisa wordt gestart, moet de zwangerschapsstatus worden gecontroleerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, en deze patiënten moeten ingelicht worden over een potentieel risico voor de foetus en over de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste één week na het stoppen met de behandeling (zie rubriek 4.6).

Gehalte aan natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke farmacodynamische interacties

Gelijktijdige toediening van osilodrostat met andere therapieën waarvan bekend is dat ze het QT-interval beïnvloeden, kan leiden tot QT-verlenging bij patiënten met bekende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Een 'wash-out'-periode moet worden overwogen wanneer wordt overgeschakeld van andere producten waarvan bekend is dat ze het QT-interval beïnvloeden, zoals pasireotide of ketoconazol.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van osilodrostat

De kans op klinische geneesmiddeleninteracties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die transporteiwitten of één enkel CYP- of UGT-enzym remmen is laag (zie rubriek 5.2).

Sterke enzymremmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig toegediende geneesmiddelen welke meerdere enzymen sterk remmen worden gestart of gestopt tijdens behandeling met osilodrostat (zie rubriek 4.4).

Sterke enzyminductoren

Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig toegediende geneesmiddelen welke meerdere enzymen sterk remmen (bijv. rifampine) worden gestart of gestopt tijdens behandeling met osilodrostat (zie rubriek 4.4).

Effecten van osilodrostat op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Aangezien osilodrostat en zijn belangrijkste metaboliet M34.5 meerdere enzymen en transporters kunnen remmen en /of induceren, wordt algemene voorzichtigheid geadviseerd wanneer osilodrostat gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige enzym- of transportersubstraten met een smalle therapeutische index. Beschikbare interactiegegevens worden hieronder samengevat (zie ook rubriek 5.2).

Klinische onderzoeken

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers (n=20) die een enkelvoudige dosis van 50 mg osilodrostat en via een sonde een geneesmiddelencocktail kregen, werd vastgesteld dat osilodrostat een lichte remmer van CYP2D6 en CYP3A4/5, een lichte tot matige remmer van CYP2C19 en een matige remmer van CYP1A2 is.

CYP2D6 – oppervlakte onder de curve (AUC) geometrisch gemiddelde ratio van 1,5 voor dextromethorfan (CYP2D6-substraat) wanneer toegediend met osilodrostat vergeleken met toediening als monotherapie.

CYP 3A4 - AUC geometrisch gemiddelde ratio van 1,5 voor midazolam (CYP3A4-substraat) wanneer toegediend met osilodrostat vergeleken met toediening als monotherapie.

CYP2C19 - AUC geometrisch gemiddelde ratio van 1,9 voor omeprazol (CYP2C19-substraat) wanneer toegediend met osilodrostat vergeleken met toediening als monotherapie. Er is echter een *in-vitro*-signaal van tijdsafhankelijke remming waargenomen, dus het gevolg na herhaalde dosering is onduidelijk. Osilodrostat moet met voorzichtigheid worden gebruikt in geval van gelijktijdige toediening van sensitieve CYP2C19-substraten met een smalle therapeutische index.

CYP1A2 - AUC geometrisch gemiddelde ratio van 2,5 voor cafeïne (CYP1A2-substraat) wanneer toegediend met osilodrostat vergeleken met toediening als monotherapie. Er is echter een *in-vitro*-signaal van inductie waargenomen, dus het gevolg na herhaalde dosering is onduidelijk. Osilodrostat moet met voorzichtigheid worden gebruikt in geval van gelijktijdige toediening van sensitieve CYP1A2-substraten met een smalle therapeutische index, zoals theofylline en tizanidine.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers (n=24) had osilodrostat (30 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen vóór gelijktijdige toediening met een gecombineerd oraal anticonceptiemiddel dat 0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel bevatte en vervolgens nog eens 5 dagen werd voortgezet) geen klinisch betekenisvol effect op de AUC en maximale serumconcentratie (C_{max}) van ethinylestradiol (respectievelijk geometrisch gemiddelde ratio: 1,03 en 0,88) en de AUC van levonorgestrel (geometrisch gemiddelde ratio: 1,02). De C_{max} van levonorgestrel viel iets buiten het acceptatiebereik voor bio-equivalentie (geometrisch gemiddelde ratio: 0,86; 90%-betrouwbaarheidsinterval: 0,737-1,00.) De effecten van een langere inductieperiode en een interactie met andere hormonale anticonceptiva zijn niet onderzocht (zie ook rubriek 4.4 en 4.6).

In-vitro-gegevens

In-vitro-gegevens voor osilodrostat en zijn belangrijkste metaboliet M34.5 suggereren een potentieel voor zowel remming als inductie van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4/5, een potentieel voor tijdafhankelijke remming van CYP2C19, en een remmingpotentieel voor CYP2E1 en UGT1A1. Het kan niet worden uitgesloten dat osilodrostat de blootstelling aan gevoelige substraten voor deze enzymen kan beïnvloeden.

In-vitro-gegevens voor osilodrostat en zijn belangrijkste metaboliet M34.5 suggereren een potentieel voor remming van OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 en MATE1. Het kan niet worden uitgesloten dat osilodrostat de blootstelling aan gevoelige substraten voor deze transporters kan beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Op grond van preklinische gegevens kan osilodrostat een schadelijk effect op de foetus hebben bij toediening aan een zwangere vrouw. Alvorens de behandeling te starten, wordt een zwangerschapstest aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste één week na de behandeling. Indien hormonale anticonceptiva anders dan orale combinatie van ethinylestradiol en levonorgestrel worden gebruikt, wordt een additionele barrièremethodeaanbevolen (zie rubriek 4.5). Isturisa mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van osilodrostat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Isturisa mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of osilodrostat/metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Isturisa en gedurende ten minste één week na de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over het effect van osilodrostat op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek heeft effecten op de menstruatiecyclus en een verminderde vruchtbaarheid bij vrouwtjesratten aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Isturisa heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de kans op duizeligheid en vermoeidheid (zie rubriek 4.8) en moeten worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen indien deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal zijn 210 patiënten met de ziekte van Cushing behandeld met osilodrostat in de fase III-hoofdonderzoeken.

De vaakst voorkomende (incidentie $\geq 10\%$) bijwerkingen gemeld in de fase III-hoofdonderzoeken (C2301 en C2302) met Isturisa waren bijnierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’), vermoeidheid, oedeem, braken, nausea, verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, artralgie, myalgie, tachycardie en bloed testosteron verhoogd.

Het veiligheidsprofiel van Isturisa was over het algemeen consistent voor alle typen van het syndroom van Cushing die in klinische onderzoeken zijn onderzocht.

Lijst van bijwerkingen uit klinische onderzoeken in tabelvorm

De bijwerkingen (tabel 1) staan vermeld per systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie categorie met de meest voorkomende eerst. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende internationale afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Voorkeursterm*
Endocriene aandoeningen	Zeer vaak	Bijnierinsufficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypokaliëmie, verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Syncope
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, nausea, diarree, abdominale pijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash, hirsutisme**, acne**
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Zeer vaak	Myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, oedeem
	Vaak	Malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Bloed testosteron verhoogd**, bloed corticotrofine verhoogd
	Vaak	Elektrocardiogram QT verlengd, transaminasen verhoogd
* Sommige termen geven een gegroepeerde term aan voor twee of meer MedDRA-voorkeurstermen die klinisch gelijkaardig werden geacht. De term “bijnierinsufficiëntie” omvat de termen “glucocorticoïdendeficiëntie”, “acute bijnierschorsinsufficiëntie”, “steroïdonttrekkingssyndroom”, “vrij cortisol in urine verlaagd”, “cortisol verlaagd”.		
** Waargenomen bij vrouwelijke patiënten.		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

CYP11B1-remming door osilodrostat gaat gepaard met een accumulatie van precursoren van bijniersteroiden en een verhoogde testosteronspiegel. In een klinisch onderzoek met osilodrostat steeg de gemiddelde testosteronspiegel bij vrouwelijke patiënten van hoog-normaal bij baseline tot boven de bovengrens van de normale waarden. De gestegen waarden liepen terug toen de behandeling werd onderbroken. De testosteronstijging ging gepaard met lichte tot matige gevallen van hirsutisme of acne in een subgroep patiënten.

Adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-waarden boven de tienvoudige bovengrens van normaal

werden waargenomen bij sommige patiënten met de ziekte van Cushing die in de klinische onderzoeken met osilodrostat werden behandeld (zie rubriek 5.1) en kunnen gepaard gaan met cortisolwaarden beneden de ondergrens van normaal.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Overdosering kan resulteren in ernstig hypocortisolisme. De volgende tekenen en symptomen kunnen duiden op hypocortisolisme: nausea, braken, vermoeidheid, lage bloeddruk, abdominale pijn, verminderde eetlust, duizeligheid en syncope.

In geval van vermoede overdosering moet de behandeling met Isturisa worden onderbroken, moet de cortisolspiegel worden gecontroleerd en moet zo nodig supplementatie van corticosteroïden worden ingesteld. Nauwlettend toezicht kan noodzakelijk zijn, waaronder controle van QT-interval, bloeddruk, glucose en vocht- en elektrolytevenwicht totdat de toestand van de patiënt stabiel is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-corticosteroïden, ATC-code: H02CA02

Werkingsmechanisme

Osilodrostat is een remmer van de synthese van cortisol. Het remt op krachtige wijze 11 β -hydroxylase (CYP11B1), het enzym dat verantwoordelijk is voor de laatste stap van de biosynthese van cortisol in de bijnieren.

CYP11B1-remming gaat gepaard met de accumulatie van precursoren zoals 11-deoxycortisol en een versnelling van de biosynthese in de bijnieren, waaronder van androgenen. Bij de ziekte van Cushing stimuleert de daling in de plasmaconcentratie cortisol ook de ACTH-secretie, via het terugkoppelingsmechanisme dat de biosynthese van steroïden versnelt (zie rubriek 4.8).

Farmacodynamische effecten

In een grondig QT-onderzoek (n=86 mannelijke en vrouwelijke gezonde vrijwilligers) met osilodrostat waren de maximale verschillen in de duur van het QTcF-interval ten opzichte van placebo 1,73 ms (90%-BI: 0,15; 3,31) bij de dosis van 10 mg en 25,38 ms (90%-BI: 23,53; 27,22) bij een suprathérapeutische dosis van 150 mg. Op basis van een interpolatie van deze resultaten bedraagt de gemiddelde maximale verlenging bij de hoogste aanbevolen dosis van 30 mg naar schatting +5,3 ms.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van osilodrostat bij volwassen patiënten met het endogene Cushing-syndroom werden geëvalueerd in twee multicenter fase III-onderzoeken (onderzoek C2301 en C2302).

Onderzoek C2301 is een onderzoek met gerandomiseerde onderbreking van de behandeling (RW, *randomized withdrawal*) en onderzoek C2302 is een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek naar osilodrostat versus placebo.

Onderzoek C2301

Onderzoek C2301 bestond uit een 26 weken durende open-label periode van behandeling met osilodrostat in een enkele groep, gevolgd door een 8 weken durende dubbelblinde, gerandomiseerde onderbreking van de behandeling waarin de patiënten in een verhouding van 1:1 werden gerandomiseerd naar ofwel osilodrostat ofwel placebo, en een daaropvolgende 14 weken durende open-label periode met osilodrostat.

Patiënten die klinisch voordeel behielden met osilodrostat konden doorgaan met een langetermijnverlengingsperiode tot de laatste patiënt week 72 bereikte, om verdere gegevens over werkzaamheid en veiligheid te verzamelen.

Tot de toelatingscriteria voor de studie behoorden de ziekte van Cushing (met bevestiging van de hypofysaire bron van de overmatige concentratie van adrenocorticotroop hormoon) en een mUFC-waarde (gemiddeld vrij cortisol in urine, verkregen via drie verzamelingen van 24-uurs urine) van meer dan 1,5 maal de bovengrens van normaal (ULN) ten tijde van de screening.

In totaal werden 137 volwassen patiënten geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 41,2 jaar en de meeste waren vrouw (77%). Zeven patiënten waren 65 jaar of ouder. Eerdere behandelingen omvatten een hypofyseoperatie bij 88% van de patiënten en eerdere medicamenteuze behandeling bij 75% van de patiënten. De gemiddelde en mediane mUFC-waarden bij baseline waren respectievelijk 1006,0 nmol/24 uur ($7 \times$ ULN) en 476,4 nmol/24 uur ($3 \times$ ULN) (ULN: 138 nmol/24 uur). Comorbiditeiten bij baseline waren, onder andere, hypertensie (67,9% van de patiënten), obesitas (29,9%), diabetes mellitus (21,9%) en osteoporose (27,7%).

De patiënten kregen een startdosis van 2 mg osilodrostat tweemaal daags en de dosis kon opgetitreerd worden op basis van individuele respons en verdraagbaarheid tijdens een eerste periode van 12 weken. Patiënten zonder verdere dosisverhogingen in de volgende 12 weken en met een mUFC $\leq$ ULN in week 24 werden in week 26 in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel osilodrostat of overeenkomende placebo gedurende 8 weken (dubbelblinde gerandomiseerde onderbreking van de behandeling), gevolgd door open-label osilodrostat gedurende de resterende tijd van het onderzoek. In week 26 werden 71 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar voortgezette behandeling met osilodrostat (n=36) of naar overschakeling op placebo (n=35). De patiënten die niet in aanmerking kwamen voor randomisatie in week 24 (n=47), gingen door met de open-label- behandeling met osilodrostat. Negentien patiënten stopten vóór week 26. 113 patiënten voltooiden week 48 en 106 patiënten werden opgenomen in de verlengingsfase. Nog eens 8 patiënten stopten tussen week 48 en week 72.

De primaire doelstelling was het vergelijken van het percentage patiënten met een complete respons in week 34 (het einde van de 8 weken durende gerandomiseerde onderbreking van de behandeling) tussen patiënten gerandomiseerd naar voortzetting van de actieve behandeling en naar placebo. Voor het primaire eindpunt werd een complete respons gedefinieerd als een mUFC-waarde $\leq$ ULN in week 34. Patiënten bij wie de dosis werd verhoogd tijdens de gerandomiseerde onderbreking van de behandeling of die stopten met de gerandomiseerde behandeling, werden aangemerkt als non-responders. Het belangrijkste secundaire eindpunt was het beoordelen van het percentage complete respons in week 24. Voor het belangrijkste secundaire eindpunt werden patiënten met dosisverhogingen tussen week 12 en week 24 en patiënten zonder valide mUFC-beoordeling in week 24 meegeteld als non-responders.

Resultaten

In onderzoek C2301 werden het primaire eindpunt en het belangrijkste secundaire eindpunt bereikt (tabel 2).

De mediane mUFC-waarden daalden tot 62,5 nmol/24 uur (verandering van -84,1% t.o.v. baseline, n=125) in week 12, tot 75,5 nmol/24 uur (-82,3%, n=125) in week 24 en tot 63,3 nmol/24 uur (-87,9%, n=108) in week 48 en tot 64 nmol/24 uur (-86,6%, n=96) in week 72.

De mediane tijd tot de eerste normale mUFC, waarbij de dosisverhoging in het onderzoek werd

gebruikt, was 41 dagen.

Tabel 2 Belangrijkste resultaten: fase III-onderzoek bij patiënten met de ziekte van Cushing (onderzoek C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Primair eindpunt: percentage responders aan het einde van de gerandomiseerde onderbreking van de behandeling (week 34) n (%) (95%-BI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Vershil in responspercentage (odds-ratio): osilodrostat vs. placebo	13,7 (3,7; 53,4) 2-zijdige p-waarde < 0,001		
Secundaire eindpunten			Alle patiënten N=137
Belangrijkste secundair eindpunt: percentage van de patiënten met mUFC ≤ ULN in week 24 en geen dosisverhoging na week 12 (95%-BI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Percentage complete mUFC-respons (mUFC ≤ ULN) in week 48 (95%-BI)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Percentage complete mUFC-respons (mUFC ≤ ULN) in week 72 (95%-BI)			86 (62,8%) (54,1; 70,9)
mUFC: <i>mean urinary free cortisol</i> /gemiddeld vrij cortisol in urine; ULN: <i>upper limit of normal</i> /bovengrens van normaal; BI: betrouwbaarheidsinterval; respons: mUFC ≤ ULN.			

Er werden verbeteringen in cardiovasculaire en metabole parameters waargenomen (tabel 3) en 85,6% van de patiënten met beschikbare beoordelingen vertoonde een verbetering in ten minste één lichamelijk kenmerk van de ziekte van Cushing in week 48. Bij de langere follow-up bleven verbeteringen in cardiovasculaire en metabole parameters en fysieke kenmerken van de ziekte van Cushing gehandhaafd.

Tabel 3 Cardiovasculaire en metabole parameters

	Baseline	Week 24	Week 48
Systolische bloeddruk (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Diastolische bloeddruk (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Lichaamsgewicht (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Tailleomtrek (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Behandeling met osilodrostat resulteerde ook in een verbetering in de resultaten gemeld door patiënten (*patient-reported outcomes*). Verbeteringen ten opzichte van baseline tot boven het vastgestelde minimaal belangrijk verschil (*minimal important difference*, MID) werden waargenomen voor kwaliteit van leven met Cushing (totaalscore, subschaal Lichamelijke Problemen en subschaal Psychosociale Kwesties) en de scores voor de EQ-5D Utility-index en BDI-II (depressie). De gemiddelde totaalscore voor kwaliteit van leven met Cushing verbeterde van 42,2 bij baseline tot 58,2 (+14,0; verandering van +52,3% t.o.v. baseline) in week 48. De verbeteringen die tijdens de kernfase werden waargenomen, bleven tijdens de verlengingsfase gehandhaafd.

Onderzoek C2302

Onderzoek C2302 maakte gebruik van een dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet bij 74 volwassen patiënten (van wie er 73 werden behandeld) met de ziekte van Cushing. Het onderzoek bestond uit een kernfase van een dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van 12 weken, gevolgd door een open-label behandelingsperiode van 36 weken met osilodrostat. Tot de toelatingscriteria behoorden een waarde van gemiddeld vrij cortisol in urine ((mUFC), verkregen via drie

verzamelingen van 24-uurs urine) van meer dan 1,3 maal de bovengrens van normaal (ULN=138 nmol/24 uur) ten tijde van de screening, en een bevestiging van de hypofysaire bron van de overmatige concentratie van ACTH.

De gemiddelde leeftijd van de geïnccludeerde patiënten was 41,2 jaar en 84% van hen was vrouw. Over het geheel genomen had 87,7% een operatie ondergaan vóór opname in het onderzoek en 12,3% van de patiënten had radiotherapie gekregen vóór aanvang van het onderzoek. De volgende relevante comorbiditeiten werden gemeld in de medische voorgeschiedenis van de geïnccludeerde patiënten: hypertensie (61,6%), obesitas (13,7%), diabetes mellitus (16,4%) en osteoporose (26,0%). De mediane en gemiddelde mUFC-waarden bij baseline waren respectievelijk 340,3 nmol/24 uur ($2,5 \times \text{ULN}$) en 431,7 nmol/24 uur ($3 \times \text{ULN}$).

Bij baseline werden de patiënten willekeurig in een verhouding van 2:1 toegewezen aan behandeling met ofwel osilodrostat 2 mg tweemaal daags ofwel overeenkomende placebo; de dosis kon geleidelijk worden verhoogd met intervallen van 3 weken tot 20 mg tweemaal daags. Aan het einde van de 12 weken durende dubbelblinde gerandomiseerde periode werden alle patiënten behandeld met open-label osilodrostat. De startdosis was 2 mg tweemaal daags. Patiënten die een dagelijkse dosis van < 2 mg tweemaal daags kregen tijdens de 12 weken durende dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase, werden voortgezet met hun laatste dosis vanaf periode 1, ongeacht de behandeling.

De primaire doelstelling van het onderzoek was het vergelijken van het percentage patiënten met een complete respons ($\text{mUFC} \leq \text{ULN}$) aan het einde van de 12 weken durende placebogecontroleerde periode tussen patiënten die gerandomiseerd waren naar osilodrostat en patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo. Patiënten die met de gerandomiseerde behandeling stopten of het onderzoek stopten tijdens de placebogecontroleerde periode werden aangemerkt als non-responders. De belangrijkste secundaire doelstelling was het beoordelen van het percentage patiënten met een complete respons in beide groepen gecombineerd in week 36 ($\text{mUFC} \leq \text{ULN}$) bij patiënten die osilodrostat kregen. Dosisverlagingen en tijdelijke dosisonderbrekingen om veiligheidsredenen sluiten niet uit dat patiënten worden geteld als patiënt met een complete respons voor het belangrijkste secundaire eindpunt.

Resultaten

In onderzoek C2302 werd het primaire eindpunt voor de werkzaamheid (percentage patiënten met een complete respons aan het einde van de 12 weken placebogecontroleerde periode) bereikt.

Tabel 4 Resultaten van het primaire eindpunt - fase III-onderzoek (C2302)

	Osilodrostat n=48	Placebo n=25	
Primair eindpunt: Complete respons aan het einde van de placebogecontroleerde periode van 12 weken (95%-BI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Verskil in responspercentage (odds-ratio): osilodrostat vs. placebo	43,4 (7,1; 343,2) 2-zijdige p-waarde < 0,0001		
Secundaire eindpunten			Alle patiënten N=73
Belangrijkste secundaire eindpunt: percentage patiënten met een complete respons na 36 weken behandeling met osilodrostat in beide groepen gecombineerd (95%-BI)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
mUFC: <i>mean urinary free cortisol</i> /gemiddeld vrij cortisol in urine; ULN: <i>upper limit of normal</i> /bovengrens van normaal; BI: betrouwbaarheidsinterval; respons: mUFC < ULN.			

Over het geheel genomen nam de mUFC consistent af tijdens de behandeling met osilodrostat. De mediane mUFC was verlaagd van 342,2 nmol/24uur ($2,5 \times \text{ULN}$) bij baseline tot 49,2 nmol/24 uur

($0,4 \times \text{ULN}$; verandering van $-83,6\%$ t.o.v. baseline) in week 12 bij patiënten behandeld met osilodrostat, terwijl de mediane mUFC van placebopatiënten steeg van $297,6 \text{ nmol/24 uur}$ ($2,2 \times \text{ULN}$) bij baseline tot $305,5 \text{ nmol/24 uur}$ ($2,2 \times \text{ULN}$; verandering van $+4,5\%$ t.o.v. baseline).

De mediane tijd tot de eerste normale mUFC, met de dosisverhoging die in het onderzoek werd gebruikt, was 35 dagen bij patiënten die werden behandeld met osilodrostat.

Behandeling met osilodrostat liet een verbetering zien van cardiovasculair gerelateerde klinische en metabole parameters (bijv. nuchtere glucose, systolische bloeddruk (SBP), diastolische bloeddruk (DBP), gewicht en tailleomtrek) die samenhangen met de ziekte van Cushing. De verbetering van deze parameters werd al waargenomen aan het einde van de placebogecontroleerde periode (week 12) en hield aan tijdens de open-label behandelingsperiode (week 12 tot 48).

Tijdens de placebogecontroleerde periode was er een trend voor meer patiënten in de osilodrostat-groep die verbetering ondervonden in hun fysieke kenmerken van de ziekte van Cushing, in vergelijking met de placebogroep. De uitzonderingen betroffen de gebieden van roodheid van het gezicht, striae en proximale spieratrofie.

Andere oorzaken van het Cushing-syndroom

De werkzaamheid van osilodrostat werd ook beoordeeld bij 9 volwassen Japanse patiënten met andere oorzaken van het Cushing-syndroom (bijnieradenoom, ectopisch corticotropinesyndroom en ACTH-onafhankelijke macronodulaire bijnierhyperplasie; onderzoek C1201). In week 12 (primair eindpunt) werd een complete respons ($\text{mUFC} \leq \text{ULN}$) waargenomen bij 6 patiënten (66,7%) en een partiële respons (daling van mUFC met ten minste 50%) bij één andere patiënt (11,1%). De mediane gemiddelde dosis die in het onderzoek werd gebruikt was $2,6 \text{ mg/dag}$ (spreiding $1,3\text{--}7,5 \text{ mg/dag}$). De gemiddelde behandelingsduur in dit onderzoek was 24 weken en de langdurige blootstelling was beperkt.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met osilodrostat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hyperfunctie van de bijnierschors (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Osilodrostat is een zeer goed oplosbare, zeer goed permeabele stof (BCS-klasse 1). Het wordt snel geabsorbeerd ($t_{\text{max}} \sim 1 \text{ uur}$) en er wordt vanuit gegaan dat de orale absorptie bij de mens vrijwel volledig is. Steady-state wordt tegen dag 2 bereikt.

Gelijktijdige toediening met voedsel beïnvloedde de absorptie niet in klinisch significante mate. In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers ($n=20$) resulteerde de toediening van een enkelvoudige dosis van 30 mg osilodrostat samen met een vetrijke maaltijd in een bescheiden verlaging van AUC en C_{max} met respectievelijk 11% en 21%, en werd de mediane t_{max} vertraagd van 1 tot $2,5 \text{ uur}$.

Er werd geen klinisch relevante accumulatie waargenomen in klinische onderzoeken. Een accumulatieverhouding van 1,3 werd geschat voor het dosisbereik van 2 tot 30 mg .

Distributie

Het mediane schijnbare distributievolume (V_z/F) van osilodrostat is ongeveer 100 liter. De eiwitbinding van osilodrostat en van zijn belangrijkste metaboliet M34.5 is laag (minder dan 40%) en concentratie-onafhankelijk. De concentratieverhouding van bloed tot plasma bedraagt 0,85 voor

osilodrostat.

Osilodrostat is geen substraat voor OATP1B1- of OATP1B3-transporters.

Biotransformatie

In een onderzoek naar ADME bij de mens bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis van 50 mg [^{14}C]-osilodrostat werd metabolisme beschouwd als de belangrijkste klaringroute voor osilodrostat aangezien ~80% van de dosis werd uitgescheiden als metabolieten. De drie belangrijkste metabolieten in plasma (M34.5, M16.5 en M24.9) vertegenwoordigden respectievelijk 51%, 9% en 7% van de dosis. Zowel M34.5 als M24.9 hebben een langere halfwaardetijd dan osilodrostat en enige accumulatie wordt verwacht bij een dosering van tweemaal daags. De afname van de bijdrage van osilodrostat aan de radioactiviteits-AUC in functie van de tijd na de dosis bleek nauw samen te vallen met een overeenkomstige toename van de bijdrage van M34.5.

Dertien metabolieten werden geïdentificeerd in de urine, waarbij de drie belangrijkste metabolieten M16.5, M22 (een M34.5-glucuronide) en M24.9 waren met respectievelijk 17, 13, en 11% van de dosis. De vorming van de belangrijkste metaboliet in de urine M16.5 (een directe N-glucuronide) werd gekatalyseerd door UGT1A4, 2B7 en 2B10. Minder dan 1% van de dosis werd uitgescheiden als M34.5 (dizuurstof osilodrostat) in de urine, terwijl 13% van de dosis geïdentificeerd werd als M22 (M34.5-glucuronide). De vorming van M34.5 was niet CYP-gemedieerd.

Meerdere CYP-enzymen en UDP-glucuronosyltransferasen dragen bij aan het metabolisme van osilodrostat en geen enkel enzym draagt meer dan 25% bij aan de totale klaring. De belangrijkste CYP-enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van osilodrostat zijn CYP3A4, 2B6 en 2D6. De totale CYP-bijdrage is 26%, de totale UGT-bijdrage is 19% en het metabolisme wat niet CYP en niet UGT gemedieerd is draagt bij voor ~50% van de totale klaring. Bovendien vertoonde osilodrostat een hoge intrinsieke permeabiliteit, een lage effluxratio en een bescheiden impact van remmers op de effluxratio *in vitro*. Dit duidt erop dat de kans op klinische geneesmiddelinteracties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die transporters of een enkel CYP- of UGT-enzym remmen, laag is.

In-vitro-data laten zien dat de metabolieten niet bijdragen aan het farmacologisch effect van osilodrostat.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van osilodrostat bedraagt ongeveer 4 uur.

In een ADME-onderzoek werd het merendeel (91%) van de radioactieve dosis van osilodrostat geëlimineerd in de urine en werd slechts een geringe hoeveelheid geëlimineerd in de feces (1,6% van de dosis). Het lage percentage van de in de urine als onveranderd osilodrostat geëlimineerde dosis (5,2%) wijst erop dat metabolisme de belangrijkste klaringroute is bij de mens.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling (AUC_{inf} en C_{max}) nam meer dan dosisevenredig toe binnen het therapeutisch dosisbereik.

Geneesmiddelinteracties (zie ook rubriek 4.5)

In-vitro-data laten zien dat noch osilodrostat, noch zijn belangrijkste metaboliet M34.5 de volgende enzymen en transporters in klinisch relevante concentraties remt: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 en MATE2-K. Aangezien de blootstelling aan M34.5 nog niet is bepaald na herhaalde dosering, is de klinische relevantie van de *in vitro* geneesmiddelinteractie-resultaten voor M34.5 onbekend.

Speciale patiëntgroepen

Leverfunctiestoornis

In een fase I-onderzoek bij 33 proefpersonen met verschillende gradaties van leverfunctie aan wie een enkelvoudige dosis van 30 mg osilodrostat werd gegeven, was AUC_{inf} met een factor 1,4 en 2,7 hoger in respectievelijk de cohorten met matige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis. C_{max} was 15 en 20% lager in de cohorten met respectievelijk matige en ernstige leverfunctiestoornis. De terminale halfwaardetijd nam toe tot 9,3 uur en 19,5 uur in de cohorten met respectievelijk matige en ernstige leverfunctiestoornis. Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) had geen significante invloed op de blootstelling. De absorptiesnelheid werd niet beïnvloed door de mate van leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

In een fase I-onderzoek bij 15 proefpersonen met verschillende gradaties van nierfunctie aan wie een enkelvoudige dosis van 30 mg osilodrostat werd gegeven, werd een vergelijkbare systemische blootstelling gezien bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis, terminale nierinsufficiëntie en normale nierfunctie.

Ras/etniciteit en lichaamsgewicht

De relatieve biologische beschikbaarheid was bij Aziatische patiënten ongeveer 20% hoger dan bij andere etniciteiten. Lichaamsgewicht bleek geen belangrijke bepalende factor te zijn voor dit verschil.

Leeftijd en geslacht

Leeftijd en geslacht hadden bij volwassenen geen significante invloed op de blootstelling aan osilodrostat. Het aantal oudere patiënten in klinische onderzoeken was beperkt (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, uitgevoerd bij muizen, ratten en honden, waren het centraal zenuwstelsel, de lever, de vrouwelijke voortplantingsorganen en de bijnier de primaire doelorganen. De NOAEL voor onderzoeken naar effecten op lever, voortplantingsorganen en bijnier op de lange termijn (26 en 39 weken) was ten minste viermaal de klinische blootstelling bij de mens, op basis van AUC. Bevindingen met betrekking tot het centrale zenuwstelsel (agressie, overgevoeligheid voor aanraking en verhoogde of verminderde activiteit) werden waargenomen bij ratten, muizen en honden. De NOAEL voor de effecten van het centrale zenuwstelsel waren ongeveer tweevoudig de vrije C_{max} bij de mens op basis van de meest gevoelige soort.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Genotoxiciteitstests *in vitro* uitgevoerd in bacteriële systemen en *in vitro* en *in vivo* uitgevoerd in zoogdiersystemen met en zonder metabole activatie wijzen niet op een relevant risico voor de mens. In carcinogeniteitsonderzoek met ratten en muizen werden een verhoogde incidentie van hepatocellulair adenoom/carcinoom (bij lagere doses bij mannetjes dan vrouwtjes), en neoplastische veranderingen van folliculair schildklieradenoom/-carcinoom (alleen bij mannetjesratten) waargenomen. De bevindingen zijn waarschijnlijk knaagdierspecifiek en worden als niet-relevant voor de mens beschouwd.

Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

Voortplantingsonderzoek bij konijnen en ratten liet bij maternaal toxische doses embryotoxiciteit, foetotoxiciteit (toegenomen resorptie en verminderde foetale levensvatbaarheid, verminderd foetaal gewicht, uitwendige misvormingen en afwijkingen van ingewanden en skelet) en teratogeniciteit zien. De NOAEL was 10 maal de menselijke blootstelling (AUC) in een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling, en 8 tot 73 maal de menselijke blootstelling (AUC) in een onderzoek naar de vruchtbaarheid en vroegembryonale ontwikkeling bij ratten. De maternale en foetale NOAEL in het

onderzoek met embryofetale ontwikkeling bij konijnen was 0,6 maal de blootstelling bij de mens (AUC).

Juveniele toxiciteit

De bevindingen in onderzoeken naar toxiciteit bij juveniele ratten waren grotendeels consistent met de bevindingen die werden waargenomen in onderzoeken met volwassen ratten. Vertraagde seksuele rijping werd geconstateerd bij hoge doses, zonder effecten op de algehele reproductieprestaties of -parameters na een herstelperiode van 6 weken. Er waren geen effecten op de groei van de pijpbeenderen en ook niet op het gedragspatroon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Mannitol
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk

1 mg-tablet

IJzeroxide, geel (E172)
IJzeroxide, rood (E172)

5 mg-tablet

IJzeroxide, geel (E172)

10 mg-tablet

IJzeroxide, geel (E172)
IJzeroxide, rood (E172)
IJzeroxide, zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu blisterverpakking van 10 tabletten.

Verpakkingen met 60 tabletten (6 blisterverpakkingen van 10 tabletten).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Isturisa 1 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1407/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 januari 2020

Datum van laatste verlenging: 07 oktober 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Isturisa 1 mg filmomhulde tabletten
osilodrostat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg osilodrostat (als fosfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1407/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Isturisa 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isturisa 1 mg tabletten
osilodrostat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Isturisa 5 mg filmomhulde tabletten
osilodrostat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg osilodrostat (als fosfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1407/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Isturisa 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isturisa 5 mg tabletten
osilodrostat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Isturisa 10 mg filmomhulde tabletten
osilodrostat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg osilodrostat (als fosfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1407/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Isturisa 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isturisa 10 mg tabletten
osilodrostat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Isturisa 1 mg filmomhulde tabletten
Isturisa 5 mg filmomhulde tabletten
Isturisa 10 mg filmomhulde tabletten
osilodrostat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Isturisa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Isturisa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Isturisa?

Isturisa is een geneesmiddel dat de werkzame stof osilodrostat bevat.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Isturisa wordt gebruikt bij volwassenen om het endogene syndroom van Cushing te behandelen. Bij deze aandoening maakt het lichaam te veel van een hormoon aan, cortisol genaamd. Te veel cortisol kan leiden tot diverse verschijnselen (symptomen) zoals gewichtstoename (vooral rond het middel), een vollemaansgezicht, snel blauwe plekken krijgen, onregelmatige menstruatie, overmatig veel haar op het lichaam en in het gezicht en zich in het algemeen zwak, moe of niet lekker voelen.

Hoe werkt dit middel?

Isturisa blokkeert het belangrijkste enzym dat cortisol aanmaakt in de bijnier. Het effect hiervan is een vermindering van de overproductie van cortisol en een verbetering van de symptomen van het endogene syndroom van Cushing.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als een van de volgende punten op u van toepassing is:

- u heeft een hartaandoening of hartritmestoornis, zoals een onregelmatige hartslag, inclusief een aandoening die het lange-QT-tijdsyndroom (verlenging van de QT-tijd) wordt genoemd;
- u heeft een leverziekte; uw arts zal de dosis van Isturisa mogelijk moeten aanpassen.

Neem direct contact op met uw arts als u tijdens uw behandeling met dit middel twee of meer van de onderstaande symptomen krijgt. Dit kan erop wijzen dat u bijnierinsufficiëntie heeft (een laag cortisolgehalte):

- zwakheid
- een licht gevoel in het hoofd
- moeheid
- verminderde eetlust
- misselijkheid
- braken.

Na stopzetting van de behandeling met dit middel kunnen deze symptomen maanden aanhouden. U moet contact opnemen met uw arts omdat u mogelijk extra controle en/of behandeling nodig heeft.

Testen en onderzoeken vóór en tijdens de behandeling

Uw arts zal uw bloed en/of urine onderzoeken voordat u met de behandeling begint, en ook regelmatig tijdens de behandeling. Dit is bedoeld om mogelijke afwijkingen in uw magnesium-, calcium- en kaliumwaarden te vinden en ook om de hoeveelheid cortisol te meten. Afhankelijk van de resultaten kan uw arts uw dosis veranderen.

Dit geneesmiddel kan een ongewenst effect (QT-verlenging genaamd) hebben op de werking van het hart. Uw arts zal daarom ook dit effect controleren door een hartfilmpje (een elektrocardiogram, ofwel ECG) te maken voordat u met de behandeling begint, en ook tijdens de behandeling.

Als uw Cushing syndroom wordt veroorzaakt door een goedaardige tumor in de hypofyse (adenoom genoemd), kan uw arts overwegen om uw behandeling te stoppen wanneer een hypofysescan heeft aangetoond dat het adenoom is uitgebreid naar aangrenzende regio's van de hersenen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor patiënten die jonger zijn dan 18 jaar. De reden hiervoor is dat er geen gegevens zijn over deze patiënten.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Isturisa nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. Het is in het bijzonder belangrijk dat u het meldt als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die een ongewenst effect (QT-verlenging genaamd) kunnen hebben op de werking van het hart. Deze omvatten geneesmiddelen die worden gebruikt bij een abnormaal hartritme, zoals kinidine, sotalol en amiodaron; geneesmiddelen die worden gebruikt voor allergieën (antihistaminica); antidepressiva zoals amitriptyline en medicijnen voor psychische stoornissen (antipsychotica); antibiotica, waaronder de volgende typen: macroliden, fluorochinolonen of imidazol; en andere geneesmiddelen voor de ziekte van Cushing (pasireotide, ketoconazol);
- theofylline (wordt gebruikt om ademhalingsproblemen te behandelen) of tizanidine (wordt gebruikt om spierpijn en spierkrampen te behandelen).

Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of borstvoeding, tenzij uw arts u heeft geadviseerd dit te doen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en minstens één week na de laatste dosis. Raadpleeg uw arts over de noodzaak van anticonceptie voordat u dit middel gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid en moeheid kunnen voorkomen tijdens de behandeling met Isturisa. Als u hier last van krijgt, rijd dan geen auto en werk niet met machines.

Isturisa bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke startdosis is tweemaal daags twee tabletten van 1 mg (ongeveer om de 12 uur). Patiënten van Aziatische afkomst en patiënten met een leverziekte hebben mogelijk een lagere startdosis nodig (tweemaal daags één tablet van 1 mg).

Nadat u met de behandeling bent begonnen, kan uw arts uw dosis veranderen. Dit hangt af van hoe u op de behandeling reageert. De hoogste aanbevolen dosis is 30 mg tweemaal daags.

Isturisa tabletten worden via de mond ingenomen en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen en u zich niet lekker voelt (bijvoorbeeld als u zich zwak voelt, een licht gevoel in het hoofd heeft, moe bent, een misselijk gevoel hebt of moet overgeven), of als iemand anders per ongeluk uw medicatie heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ziekenhuis voor advies. Medische behandeling kan nodig zijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Wacht in plaats daarvan gewoon totdat het tijd is voor uw volgende dosis en neem deze in op het geplande tijdstip.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Isturisa, tenzij uw arts dat tegen u zegt. Als u stopt met uw behandeling met Isturisa, dan kunnen de verschijnselen terugkomen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Let vooral op het volgende:

- Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een hartaandoening of hartritmestoornis heeft, zoals een snelle en onregelmatige hartslag, zelfs wanneer u in rust bent, hartklopingen, bewustzijnsverlies of flauwte (dit kan een aanwijzing zijn voor een aandoening die verlenging van de QT-tijd wordt genoemd, een bijwerking die bij minder dan 1 op de 10 gebruikers voorkomt).
- Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u twee of meer van de onderstaande symptomen krijgt: zwakheid, een licht gevoel in het hoofd, vermoeidheid, verminderde eetlust, misselijkheid, braken. Dit kan erop wijzen dat uw nieren niet goed werken (nierinsufficiëntie met een laag cortisolgehalte), een bijwerking die bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voorkomt. Nierinsufficiëntie treedt op wanneer Isturisa de hoeveelheid cortisol te veel verlaagt. Dit komt vaker voor tijdens periodes van verhoogde stress. Uw arts zal dit verhelpen door een hormonaal geneesmiddel voor te schrijven of door de dosis van Isturisa aan te passen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- lage concentraties cortisol (bijnierinsufficiëntie)
- braken
- misselijkheid
- diarree
- buikpijn
- vermoeidheid
- ophoping van vocht, wat leidt tot zwelling (oedeem), vooral van de enkels
- afwijkende bloedtesten (verhoogde concentraties testosteron, verhoogde concentraties adrenocorticotroop hormoon, ook bekend als ACTH, lage concentraties kalium)
- verminderde eetlust
- duizeligheid
- uw hart klopt sneller dan normaal (tachycardie)
- spierpijn (myalgie)
- gewrichtspijn (artralgie)
- hoofdpijn
- huiduitslag (rash)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- overmatige haargroei op gezicht of lichaam (hirsutisme)
- puistjes (acne).

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- u voelt zich ziek of u voelt zich niet lekker (malaise)
- afwijkende uitslagen van leverfunctietests
- flauwvallen (syncope)
- abnormale elektrische activiteit van het hart die van invloed is op het hartritme

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is osilodrostat. Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg osilodrostat,

- 5 mg osilodrostat of 10 mg osilodrostat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - In de tabletkern: microkristallijne cellulose, mannitol, croscarmellose natrium (zie rubriek 2 “Isturisa bevat natrium”), magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide.
 - In de filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), ijzeroxide (E172, zie hieronder), macrogol en talk.
 - Isturisa 1 mg filmomhulde tabletten bevatten geel en rood ijzeroxide.
 - Isturisa 5 mg filmomhulde tabletten bevatten geel ijzeroxide.
 - Isturisa 10 mg filmomhulde tabletten bevatten geel, rood en zwart ijzeroxide.

Hoe ziet Isturisa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Isturisa is verkrijgbaar in verpakkingen met 60 filmomhulde tabletten.

De 1 mg-tabletten zijn lichtgeel en rond, zonder breukstreep, met op één zijde een ‘1’ in reliëf. De diameter is ongeveer 6,1 mm.

De 5 mg-tabletten zijn geel en rond, zonder breukstreep, met op één zijde een ‘5’ in reliëf. De diameter is ongeveer 7,1 mm.

De 10 mg-tabletten zijn lichtoranjebruin en rond, zonder breukstreep, met op één zijde een ‘10’ in reliëf. De diameter is ongeveer 9,1 mm.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Recordati Rare Diseases SARL

Tel: +351 21 432 95 00

Hrvatska

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francuska

România

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franța

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>