

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isturisa 1 mg tabletki powlekane
Isturisa 5 mg tabletki powlekane
Isturisa 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Isturisa 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera osilodrostatu fosforan w ilości odpowiadającej 1 mg osilodrostatu.

Isturisa 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera osilodrostatu fosforan w ilości odpowiadającej 5 mg osilodrostatu.

Isturisa 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera osilodrostatu fosforan w ilości odpowiadającej 10 mg osilodrostatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Isturisa 1 mg tabletki powlekane

Bładożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o ściętych krawędziach, bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „1” na jednej stronie. Przybliżona średnica 6,1 mm.

Isturisa 5 mg tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o ściętych krawędziach, bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „5” na jednej stronie. Przybliżona średnica 7,1 mm.

Isturisa 10 mg tabletki powlekane

Bładopomarańczowobrazowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o ściętych krawędziach, bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „10” na jednej stronie. Przybliżona średnica 9,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Isturisa jest wskazany w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w endokrynologii lub chorobach wewnętrznych, posiadających dostęp do odpowiedniego sprzętu umożliwiającego monitorowanie odpowiedzi biochemicznych, ponieważ aby spełnić potrzeby terapeutyczne pacjenta konieczne jest dostosowanie dawki w oparciu o normalizację stężenia kortyzolu.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 2 mg osilodrostatu dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia azjatyckiego zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki początkowej wynoszącej 1 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).

Dawkę można stopniowo zwiększać (początkowo o 1 lub 2 mg) w oparciu o indywidualną odpowiedź na leczenie i tolerancję, w celu osiągnięcia prawidłowego stężenia kortyzolu. Zaleca się, by stężenie kortyzolu (np. 24-godzinne stężenie wolnego kortyzolu w moczu, stężenie kortyzolu w surowicy/osoczu) było monitorowane co 1-2 tygodnie do czasu, gdy będzie się utrzymywać odpowiednia odpowiedź kliniczna. Po tym czasie można rozważyć rzadsze monitorowanie w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych, chyba że istnieją powody do dodatkowych kontroli (patrz punkty 4.4 i 4.5). Zwiększenia dawki nie należy dokonywać częściej niż raz na 1-2 tygodnie i należy kierować się wynikami oznaczenia kortyzolu oraz indywidualną odpowiedzią kliniczną.

Dawkę osilodrostatu należy zmniejszyć lub czasowo przerwać leczenie, jeśli stężenie kortyzolu wyniesie poniżej dolnej granicy normy lub jeśli dojdzie do szybkiego zmniejszenia się stężenia kortyzolu do dolnego zakresu normy, bądź jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na hipokortyzolizm (patrz punkt 4.4). Podawanie produktu leczniczego Isturisa można wznowić w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów, o ile stężenie kortyzolu będzie wyższe niż dolna granica normy przy braku substytucji glikokortykoidów. Postępowanie z innymi podejrzanymi działaniami niepożądanymi na każdym etapie leczenia może również wymagać czasowego zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia.

Dawka podtrzymująca stosowana zazwyczaj w badaniach klinicznych wahała się od 2 do 7 mg dwa razy na dobę.

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Isturisa wynosi 30 mg dwa razy na dobę.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć przepisaną dawkę w kolejnym wyznaczonym terminie; nie należy podwajać kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak jest dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Jednak dane dotyczące stosowania osilodrostatu w tej populacji są ograniczone i dlatego produkt leczniczy Isturisa należy stosować z zachowaniem ostrożności w tej grupie wiekowej.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność interpretując stężenie wolnego kortyzolu w moczu (ang. *urinary free cortisol*, UFC) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze względu na zmniejszone wydzielanie UFC. U tych pacjentów należy rozważyć alternatywne metody monitorowania stężenia kortyzolu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A wg Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg Child-Pugh) zalecana dawka początkowa to 1 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg Child-Pugh) zalecana dawka początkowa to 1 mg raz na dobę wieczorem, z początkowym stopniowym zwiększaniem dawki do 1 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Podczas

zwiększania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może zająć konieczność częstszego monitorowania czynności nadnerczy.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Isturisa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Isturisa może być zażywany z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokortyzolizm

Zahamowanie syntezy kortyzolu przez osilodrostat prowadziło do takich zdarzeń związanych z hipokortyzolizmem, jak zespół odstawienia kortyzolu (objawowe zmniejszenie stężenia kortyzolu, pozostającego jednak nadal na poziomie powyżej dolnej granicy normy) i niedoczynność kory nadnerczy (stężenie kortyzolu poniżej normy).

Stężenie kortyzolu należy monitorować w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2), ponieważ zdarzenia związane z hipokortyzolizmem mogą wystąpić na każdym etapie leczenia a także po zakończeniu leczenia. Dodatkowe monitorowanie jest zalecane zwłaszcza w stanach zwiększonego zapotrzebowania na kortyzol, na przykład podczas stresu fizycznego lub psychicznego lub podczas zmian w jednocześnie przyjmowanych lekach mogących wpływać na ekspozycję na osilodrostat (patrz punkt 4.5). Zaleca się stosowanie metod laboratoryjnych niewykazujących istotnej reaktywności krzyżowej z prekursorami kortyzolu, takimi jak 11-dezoksykortyzol, którego stężenie może się zwiększyć podczas leczenia osilodrostatem.

Należy ostrzec pacjentów przed podmiotowymi i przedmiotowymi objawami związanymi z hipokortyzolizmem (np. nudnościami, wymiotami, uczuciem zmęczenia, bólem brzucha, utratą łaknienia i zawrotami głowy).

Pacjentów z objawami należy monitorować pod kątem hipotensji, hiponatremii, hiperkaliemii i (lub) hipoglikemii. W przypadku podejrzenia hipokortyzolizmu należy oznaczyć stężenie kortyzolu i rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania osilodrostatu. Po zakończeniu leczenia osilodrostatem zahamowanie syntezy kortyzolu może utrzymywać się przez miesiące, niezależnie od stosowanej dawki osilodrostatu, i może wymagać dodatkowego monitorowania. W razie konieczności należy rozpocząć leczenie zastępcze kortykosteroidami. Podawanie produktu leczniczego Isturisa można wznowić w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów, o ile stężenie kortyzolu przekroczy dolną granicę normy przy braku substytucji glikokortykoidami.

Wydłużenie odstępu QTc

W dokładnym badaniu odstępu QT stosowanie osilodrostatu było związane z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT (średnie maksymalne szacunkowe wydłużenie QTcF o +5,3 ms po zastosowaniu największej zalecanej dawki wynoszącej 30 mg), które może powodować arytmie serca (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie działań niepożądanych polegających na wydłużeniu odstępu QT i klinicznie istotnych zmianach w zapisie EKG.

Należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Isturisa w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a później w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli odstęp QTc przekracza 480 ms przed lub w trakcie leczenia, zaleca się konsultację z kardiologiem. Może być wymagane czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Przed podaniem produktu leczniczego Isturisa należy wyrównać każdy przypadek hipokaliemii, hipokalcemii lub hipomagnezemii, a podczas leczenia należy okresowo monitorować stężenia elektrolitów.

Produkt leczniczy Isturisa należy stosować z zachowaniem ostrożności oraz po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT,
- istotna choroba układu serowo-naczyniowego (w tym zastoinowa niewydolność serca, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, trwałe częstoskurcz komorowy, zaawansowany blok serca i klinicznie istotna bradyarytmia) oraz
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5).

Jeśli produkt leczniczy Isturisa jest stosowany u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka, zaleca się częstsze monitorowanie zapisu EKG.

Wzrost guza kortykotropowego

Należy rozważyć przerwanie leczenia osilodrostatem u pacjentów, u których w trakcie terapii doszło do inwazyjnego rozrostu guza kortykotropowego potwierdzonego w badaniach MRI.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami i induktorami enzymów

Podczas leczenia osilodrostatem zaleca się zachowanie ostrożności i ściślejsze monitorowanie pacjentów po wprowadzeniu do terapii lub odstawieniu produktów leczniczych będących silnymi inhibitorami lub induktorami wielu enzymów (patrz punkt 4.5), ponieważ mogą one wpływać na ekspozycję na osilodrostat i mogą powodować ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (z uwagi na potencjalne zwiększenie narażenia) lub zmniejszenia skuteczności (ze względu na potencjalne zmniejszenie narażenia).

Kobiety w wieku rozrodczym

Isturisa może powodować uszkodzenie płodu. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Isturisa należy wykluczyć ciążę, a pacjentkom tym należy udzielić informacji dotyczących potencjalnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Zawartość sodu

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne podawanie osilodrostatu z innymi znanymi lekami wpływającymi na odstęp QT może prowadzić do wydłużenia QT u pacjentów ze znanymi zaburzeniami rytmu serca (patrz punkt 4.4 i 5.1). Należy rozważyć okres oczyszczania organizmu z leku podczas zmiany leczenia z innych leków wpływających na odstęp QT, takich jak pazyreotyd lub ketokonazol.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę osilodrostatu

Możliwość wystąpienia klinicznych interakcji międzylekowych z jednocześnie przyjmowanymi produktami leczniczymi hamującymi białka transportujące bądź pojedynczy enzym CYP lub UGT jest niewielka (patrz punkt 5.2).

Silne inhibitory enzymów

Zaleca się zachowanie ostrożności po włączeniu lub zaprzestaniu jednoczesnego podawania produktów leczniczych silnie hamujących wiele enzymów podczas leczenia osilodrostatem (patrz punkt 4.4).

Silne induktory enzymów

Zaleca się zachowanie ostrożności po włączeniu lub zaprzestaniu jednoczesnego podawania produktów leczniczych silnie indukujących wiele enzymów (np. ryfampicyny) podczas leczenia osilodrostatem (patrz punkt 4.4).

Wpływ osilodrostatu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Ponieważ osilodrostat i jego główny metabolit M34.5 mogą hamować i (lub) indukować wiele enzymów i białek transportujących, zaleca się zachowanie ogólnej ostrożności, gdy osilodrostat jest podawany jednocześnie z wrażliwymi substratami enzymów lub białek transportujących o wąskim indeksie terapeutycznym. Poniżej podsumowano dostępne dane o interakcjach (patrz także punkt 5.2).

Badania kliniczne

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników (n=20) z podaniem pojedynczej dawki 50 mg osilodrostatu oraz mieszaniny leków testowych stwierdzono, że osilodrostat jest łagodnym inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4/5, łagodnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP2C19 oraz umiarkowanym inhibitorem CYP1A2.

- CYP2D6 – stosunek średnich geometrycznych wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) dekstrometofanu (substrat CYP2D6) wynosi 1,5 w przypadku podawania łącznie z osilodrostatem, w porównaniu z dekstrometofanem podawanym indywidualnie.
- CYP3A4 – stosunek średnich geometrycznych wartości AUC midazolamu (substrat CYP3A4) wynosi 1,5 w przypadku podawania łącznie z osilodrostatem, w porównaniu z midazolamem podawanym indywidualnie.
- CYP2C19 – stosunek średnich geometrycznych wartości AUC omeprazolu (substrat CYP2C19) wynosi 1,9 w przypadku podawania łącznie z osilodrostatem, w porównaniu z omeprazolem podawanym indywidualnie. Zaobserwowano jednak sygnał zahamowania zależnego od czasu w warunkach *in vitro*, zatem skutki po podaniu wielokrotnym są niejasne. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania osilodrostatu jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP2C19 o wąskim indeksie terapeutycznym.
- CYP1A2 – stosunek średnich geometrycznych wartości AUC kofeiny (substrat CYP1A2) wynosi 2,5 w przypadku podawania łącznie z osilodrostatem, w porównaniu z kofeiną podawaną indywidualnie. Zaobserwowano jednak sygnał indukcji CYP1A2 w warunkach *in vitro*, zatem skutki po podaniu wielokrotnym są niejasne. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania osilodrostatu jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak teofilina i tyzanidyna.

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników (n=24) osilodrostat (w dawce 30 mg dwa razy na dobę przez 7 dni przed jednoczesnym podaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 0,03 mg etynyloestradiolu i 0,15 mg lewonorgestrelu, i kontynuowany przez kolejnych 5 dni) nie miał klinicznie znaczącego wpływu na AUC i maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) etynyloestradiolu (stosunek średnich geometrycznych: odpowiednio 1,03 i 0,88) i AUC lewonorgestrelu (stosunek średnich geometrycznych: 1,02). C_{max} lewonorgestrelu wypadło nieznacznie poza zakres dopuszczalnej biorównoważności (stosunek średnich geometrycznych: 0,86; 90% przedział ufności: 0,737-1,00). Wpływ dłuższego okresu indukcji oraz interakcje z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi nie były badane (patrz także punkt 4.4 i 4.6).

Dane in vitro

Dane *in vitro* dotyczące osilodrostatu i jego głównego metabolitu M34.5 wskazują na możliwość zarówno hamowania, jak i indukowania aktywności CYP1A2/CYP2B6 oraz CYP3A4/5, możliwość zależnego od czasu hamowania aktywności CYP2C19 oraz możliwość hamowania aktywności CYP2E1 i UGT1A1. Nie można wykluczyć, że osilodrostat może wpływać na ekspozycję na wrażliwe substraty tych enzymów.

Dane z badań *in vitro* dotyczące osilodrostatu i jego głównego metabolitu M34.5 wskazują na możliwość hamowania aktywności OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 i MATE1. Nie da się wykluczyć, że osilodrostat może wpływać na poziom ekspozycji na wrażliwe substraty tych transporterów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Dane przedkliniczne wskazują, że osilodrostat może powodować uszkodzenie płodu, gdy lek jest podawany kobietom w ciąży. U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i przez co najmniej jeden tydzień po okresie leczenia. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych innych niż doustne skojarzenie etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, zaleca się stosowanie dodatkowej metody bariery antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5). Produkt Isturisa nie powinien być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania osilodrostatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Isturisa nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy osilodrostat/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Isturisa i przez co najmniej jeden tydzień po okresie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak informacji dotyczących wpływu osilodrostatu na płodność ludzi. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na cykl menstruacyjny oraz zmniejszoną płodność samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Isturisa wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów przed możliwym wystąpieniem zawrotów głowy i uczucia zmęczenia (patrz punkt 4.8) oraz doradzić im aby nie prowadzili pojazdów i obsługiwali maszyn, jeśli objawy te wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kluczowych badaniach III fazy ogółem 210 pacjentów z chorobą Cushinga leczono osilodrostatem. Najczęstszymi (częstość występowania $\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w kluczowych badaniach III fazy (C2301 oraz C2302) w związku z produktem Isturisa były:

niewydolność nadnerczy (patrz punkt 4.4), zmęczenie, obrzęk, wymioty, nudności, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, niedociśnienie, ból stawów, mialgia, tachykardia oraz podwyższony testosteron we krwi.

Zasadniczo profil bezpieczeństwa produktu Isturisa był spójny we wszystkich typach zespołu Cushinga objętych badaniami klinicznymi.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane (Tabela 1) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono począwszy od najcięższych. Ponadto, odpowiednie kategorie częstości opierają się na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Preferowany termin*
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność kory nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokaliemia, zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
	Często	Omdlenie
Zaburzenia serca	Bardzo często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Hipotensja
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, biegunka, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka, hirsutyzm**, trądzik**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Mialgia, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, obrzęk
	Często	Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Podwyższony testosteron we krwi**, zwiększenie stężenia kortykotropiny we krwi
	Często	Wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, zwiększenie aktywności transaminaz
* Niektóre terminy oznaczają termin zbiorczy obejmujący dwa lub więcej terminów preferowanych MedDRA, które uznano za klinicznie podobne. Termin „niedoczynność kory nadnerczy” obejmuje następujące terminy: „niedobór glikokortykoidów”, „ostra niedoczynność kory nadnerczy”, „zespół odstawienia steroidów”, „zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu”, „zmniejszenie stężenia kortyzolu”.		
** Obserwowano u kobiet.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie CYP11B1 przez osilodrostat wiąże się z nagromadzeniem prekursorów steroidów nadnerczy i wzrostem stężenia testosteronu. W badaniu klinicznym z osilodrostatem średnie stężenie testosteronu u kobiet zwiększyło się od wyjściowego poziomu mieszczącego się w górnym zakresie normy do wartości przekraczającej górną granicę normy. Wzrost ten uległ odwróceniu po przerwaniu leczenia. Zwiększenie stężenia testosteronu wiązało się z przypadkami łagodnego lub umiarkowanego hirsutyzmu lub trądziku w podgrupie pacjentów.

U niektórych pacjentów z chorobą Cushinga leczonych osilodrostatem w badaniach klinicznych obserwowano wartości stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przekraczające 10-krotność górnej granicy normy (patrz punkt 5.1), co może wiązać się z występowaniem stężenia kortyzolu poniżej dolnej granicy normy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#)

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może skutkować ciężkim hipokortyzolizmem. Przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na hipokortyzolizm mogą obejmować nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, niskie ciśnienie krwi, ból brzucha, utratę łaknienia, zawroty głowy i omdlenie.

W przypadku podejrzenia przedawkowania podawanie produktu leczniczego Isturisa należy przerwać, sprawdzić stężenie kortyzolu, a w razie konieczności rozpocząć suplementację kortykosteroidów. Może zająć konieczność ścisłego monitorowania, w tym kontrolowania odstępu QT, ciśnienia krwi, stężenia glukozy, poziomu płynów i równowagi elektrolitowej do czasu, gdy stan pacjenta ustabilizuje się.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antykortykosteroidy, kod ATC: H02CA02

Mechanizm działania

Osilodrostat jest inhibitorem syntezy kortyzolu. Osilodrostat silnie hamuje 11 β -hydroksylazę (CYP11B1), enzym odpowiedzialny za ostatni etap biosyntezy kortyzolu w nadnerczach.

Zahamowanie CYP11B1 wiąże się z akumulacją prekursorów takich jak 11-dezoksykortyzol oraz przyspieszeniem biosyntezy hormonów nadnerczy, w tym androgenów. W chorobie Cushinga spadek stężenia kortyzolu w osoczu stymuluje także wydzielanie ACTH w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, co przyspiesza biosyntezę steroidów (patrz punkt 4.8).

Działanie farmakodynamiczne

W szczegółowym badaniu odstępu QT (n=86 zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej) z zastosowaniem osilodrostatu maksymalne różnice w czasie trwania odstępu QTcF względem placebo wyniosły: 1,73 ms (90% CI: 0,15; 3,31) po podaniu dawki 10 mg oraz 25,38 ms (90% CI: 23,53; 27,22) po podaniu dawki supratераpeutycznej wynoszącej 150 mg. Na podstawie interpolacji tych wyników, średnie maksymalne wydłużenie po podaniu największej zalecanej dawki wynoszącej 30 mg jest szacowane na +5,3 ms.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania osilodrostatu u dorosłych pacjentów z zespołem Cushinga oceniano w dwóch wieloośrodkowych badaniach III fazy (badanie C2301 oraz C2302).

Badanie C2301 było badaniem prowadzonym z losowym odstawieniem badanego leczenia, a badanie C2302 było badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją oceniającym osilodrostatu w porównaniu z placebo.

Badanie C2301

Badanie C2301 składało się z 26-tygodniowego okresu leczenia otwartego w pojedynczej grupie terapeutycznej otrzymującej osilodrostat, po którym następował 8-tygodniowy okres losowego odstawienia leku badanego metodą podwójnie ślepej próby, w którym pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej osilodrostat lub do grupy placebo, po czym następował 14-tygodniowy okres leczenia otwartego osilodrostatem.

Pacjenci, u których utrzymywała się korzyść kliniczna z leczenia osilodrostatem mogli kontynuować udział w długoterminowym okresie kontynuacyjnym do czasu osiągnięcia przez ostatniego pacjenta progu 72 tygodni, w celu gromadzenia dalszych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania.

Kryteria włączenia do badania obejmowały występowanie choroby Cushinga (z potwierdzeniem źródła nadmiernego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego w przysadce) oraz średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu (mUFC, oznaczane na podstawie trzech dobowych zbiorów moczu) przekraczające 1,5 razy górną granicę normy (GGN) w badaniu przesiewowym.

Do badania włączono w sumie 137 dorosłych pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił 41,2 roku i większość z nich stanowiły kobiety (77%). Siedmiu pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. Wcześniejsza terapia obejmowała operację chirurgiczną przysadki u 88% pacjentów oraz wcześniejszą terapię medyczną u 75% pacjentów. Średnia wartość i mediana wyjściowego stężenia mUFC wyniosły odpowiednio 1006,0 nmol/24 h (7-krotność GGN) i 476,4 nmol/24 h (3-krotność GGN) (GGN: 138 nmol/24 h). Do chorób współwystępujących odnotowanych w chwili przystępowania do badania należały nadciśnienie (67,9% pacjentów), otyłość (29,9%), cukrzyca (21,9%) i osteoporoza (27,7%).

Pacjenci otrzymywali osilodrostat w dawce początkowej wynoszącej 2 mg dwa razy na dobę, a dawka ta mogła zostać stopniowo zwiększona na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji leczenia w początkowym 12-tygodniowym okresie. Pacjenci bez dalszego zwiększania dawki w kolejnych 12 tygodniach i z mUFC $\leq$ GGN w tygodniu 24 zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 w tygodniu 26 do grupy otrzymującej osilodrostat lub odpowiadające mu placebo przez 8 tygodni (okres podwójnie zaślepieniego, losowego odstawienia leczenia), po których następował okres leczenia otwartego osilodrostatem trwający do końca badania. W tygodniu 26, 71 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy kontynuującej leczenie osilodrostatem (n=36) lub do grupy zmieniającej leczenie na placebo (n=35). Pacjenci niekwalifikujący się do randomizacji w tygodniu 24 (n=47) kontynuowali otwarte leczenie osilodrostatem. 19 pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 26, 113 pacjentów ukończyło 48 tygodni leczenia, a 106 pacjentów zostało włączonych do fazy kontynuacyjnej. Dodatkowych 8 pacjentów przerwało leczenie pomiędzy tygodniem 48 a tygodniem 72.

Głównym celem badania było porównanie odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą w tygodniu 34 (zakończenie 8-tygodniowego okresu losowego odstawienia leczenia) pomiędzy pacjentami losowo przydzielonymi do kontynuacji aktywnego leczenia a pacjentami otrzymującymi placebo. W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego odpowiedź całkowitą zdefiniowano jako wartość mUFC $\leq$ GGN w tygodniu 34. Pacjenci, u których dawka leku zwiększyła się w okresie losowego odstawienia leczenia lub którzy zakończyli losowo przydzielone leczenie zostali uznani za osoby bez odpowiedzi na leczenie. Najważniejszym drugorzędnym punktem końcowym była ocena odpowiedzi całkowitej w tygodniu 24. Pacjenci, u których zwiększono dawkę pomiędzy tygodniem 12

a 24 oraz pacjenci bez aktualnej oceny stężenia mUFC w tygodniu 24 byli uznawani za osoby bez odpowiedzi na leczenie w analizie najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego.

Wyniki

Badanie C2301 osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy (Tabela 2).

Mediana stężenia mUFC zmniejszyła się do 62,5 nmol/24 h (zmiana o -84,1% względem wartości wyjściowych, n=125) w tygodniu 12, do 75,5 nmol/24 h (-82,3%, n=125) w tygodniu 24 oraz do 63,3 nmol/24 h (-87,9%, n=108) w tygodniu 48 oraz 64 nmol/24 h (-86,6%, n=96) w tygodniu 72.

Mediana czasu do osiągnięcia pierwszego prawidłowego stężenia mUFC, ze zwiększeniem dawki stosowanej w badaniu wyniosła 41 dni.

Tabela 2 **Najważniejsze wyniki: badanie III fazy z udziałem pacjentów z chorobą Cushinga (badanie C2301)**

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Pierwszorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z odpowiedzią po zakończeniu okresu z losowym odstawieniem leczenia (tydzień 34) n (%) (95% CI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Różnica w odsetku odpowiedzi (iloraz szans): osilodrostat w por. z placebo	13,7 (3,7; 53,4) Wartość p w teście dwustronnym <0,001		
Drugorzędowe punkty końcowe			Wszyscy pacjenci N=137
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z mUFC ≤GGN w tygodniu 24 i brak zwiększania dawki po tygodniu 12 (95% CI)			72 (52,6%) (43,9; 61,1)
Odsetek odpowiedzi całkowitych w odniesieniu do mUFC (mUFC ≤GGN) w tygodniu 48 (95% CI)			91 (66,4%) (57,9; 74,3)
Odsetek odpowiedzi całkowitych w odniesieniu do mUFC (mUFC ≤GGN) w tygodniu 72 (95% CI)			86 (62,8%) (54,1; 70,9)
mUFC: średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu; GGN: górna granica normy; CI: przedział ufności; odpowiedź: mUFC ≤GGN.			

Obserwowano poprawę parametrów układu sercowo-naczyniowego i parametrów metabolicznych (Tabela 3), a 85,6% pacjentów z dostępnymi wynikami oceny wykazywała poprawę w odniesieniu do przynajmniej jednej fizycznej cechy choroby Cushinga w tygodniu 48. W przypadku dłuższego okresu obserwacji, poprawa parametrów układu sercowo-naczyniowego i parametrów metabolicznych, jak również fizycznych cech choroby Cushinga została utrzymana.

Tabela 3 **Parametry sercowo-naczyniowe i metaboliczne**

	Wartość wyjściowa	Tydzień 24	Tydzień 48
Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Rozkurczowe ciśnienie krwi (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Masa ciała (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Obwód talii (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Leczenie osilodrostatem spowodowało również poprawę wyników leczenia zgłaszanych przez pacjentów. Poprawa od stanu wyjściowego do wartości powyżej ustalonej minimalnej istotnej różnicy (ang. *minimal important difference*, MID) była obserwowana w odniesieniu do jakości życia z chorobą Cushinga (wynik całkowity, podskala dotycząca dolegliwości fizycznych i podskala dotycząca problemów psychicznych), wyniku indeksu użyteczności EQ-5D oraz wyniku BDI-II (depresja). Średni całkowity wynik oceny jakości życia z chorobą Cushinga poprawił się z 42,2 na początku badania do 58,2 (+14,0; zmiana o +52,3% względem stanu wyjściowego) w tygodniu 48. Poprawa obserwowana podczas zasadniczej fazy badania utrzymała się podczas fazy kontynuacyjnej.

Badanie C2302

Badanie C2302 zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i objęło 74 dorosłych pacjentów (z których 73 leczono) z chorobą Cushinga. Badanie składało się z fazy zasadniczej obejmującej 12-tygodniowy okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, po którym następował 36-tygodniowy okres leczenia osilodrostatem metodą otwartej próby. Kryteria włączenia do badania obejmowały średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu (mUFC, oznaczane na podstawie trzech dobowych zbiórek moczu) przekraczające 1,3-krotnie górną granicę normy (GGN) ($GGN=138 \text{ nmol}/24 \text{ h}$) w badaniu przesiewowym, oraz potwierdzenie źródła nadmiernego wydzielania ACTH.

Średni wiek pacjentów wynosił 41,2 roku, a 84% z nich stanowiły kobiety. Ogółem, 87,7% pacjentów przeszło operację przed włączeniem do badania, a 12,3% otrzymało radioterapię przed rozpoczęciem badania. Istotne choroby współwystępujące zgłoszone w chwili włączenia do badania obejmowały nadciśnienie (61,6%), otyłość (13,7%), cukrzycę (16,4%) i osteoporozę (26,0%). Średnia wartość i mediana wyjściowego stężenia mUFC wynosiły, odpowiednio, $340,3 \text{ nmol}/24 \text{ h}$ (2,5x GGN) i $431,7 \text{ nmol}/24 \text{ h}$ (3x GGN).

W punkcie wyjściowym pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej osilodrostat w dawce 2 mg dwa razy na dobę lub odpowiadające mu placebo. Dawka mogła zostać stopniowo zwiększana co 3 tygodnie do 20 mg dwa razy na dobę. Po zakończeniu 12-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie osilodrostatem metodą otwartej próby. Dawka początkowa wynosiła 2 mg dwa razy na dobę. Pacjenci otrzymujący dobową dawkę wynoszącą $<2 \text{ mg}$ dwa razy na dobę w 12-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo kontynuowali przyjmowanie ostatniej dawki z okresu 1, niezależnie od leczenia.

Pierwszorzędowym celem badania było porównanie odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą ($mUFC \leq GGN$) w na zakończenie 12-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby pomiędzy pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej osilodrostat a pacjentami otrzymującymi placebo. Pacjenci, którzy przegrali losowo przydzielone leczenie lub którzy przegrali udział w badaniu w okresie z kontrolą placebo zostali uznani za osoby bez odpowiedzi na leczenie. Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym była ocena odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą w obu grupach leczenia w tygodniu 36 ($mUFC \leq GGN$) u pacjentów otrzymujących osilodrostat. Zmniejszenie dawki oraz czasowe przerwanie leczenia ze względów bezpieczeństwa nie wykluczało pacjentów z uwzględnienia analizie najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego jako osób z odpowiedzią całkowitą.

Wyniki

Badanie C2302 osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą na zakończenia 12-tygodniowego okresu leczenia z kontrolą placebo).

Tabela 4 Wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego – badanie fazy III (badanie C2302)

	Osilodrostat n=48	Placebo n=25	
Pierwszorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą po zakończeniu 12-tygodniowego okresu leczenia z grupą kontrolną otrzymującą placebo (95% CI*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	
Różnica w odsetku odpowiedzi (iloraz szans): osilodrostat w por. z placebo	43,4 (7,1; 343,2) Wartość p w teście dwustronnym <0,001		
Drugorzędowe punkty końcowe			Wszyscy pacjenci N=73
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą po zakończeniu 36-tygodniowego okresu leczenia osilodrostatem w obu grupach leczenia (95% CI)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
mUFC: średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu; GGN: górna granica normy; CI: przedział ufności; odpowiedź: mUFC <GGN.			

Ogółem, mUFC ulegało konsekwentnemu zmniejszeniu w trakcie leczenia osilodrostatem. Mediana mUFC uległa zmniejszeniu z 342,2 nmol/24 h (2,5-krotność GGN) w punkcie wyjściowym do 49,2 nmol/24 h (0,4xGGN; zmiana w stosunku do punktu wyjściowego wynosząca -83,6%) w tygodniu 12 u pacjentów leczonych osilodrostatem, natomiast mediana mUFC u pacjentów otrzymujących placebo wzrosła z 297,6 nmol/24 h (2,2-krotność GGN) w punkcie wyjściowym do 305,5 nmol/24 h (2,2-krotność GGN; zmiana w stosunku do punktu wyjściowego wynosząca +4,5%).

Mediana czasu do osiągnięcia pierwszego prawidłowego mUFC, ze zwiększeniem dawki stosowanej w badaniu wyniosła 35 dni.

Przy leczeniu osilodrostatem wykazano poprawę klinicznych parametrów układu sercowo-naczyniowego i parametrów metabolicznych (np. stężenie glukozy na czczo, skurczowe ciśnienie krwi, rozkurczowe ciśnienie krwi, masa ciała oraz obwód pasa) związanych z chorobą Cushinga. Poprawę tych parametrów obserwowano już na koniec okresu leczenia z grupą kontrolną otrzymującą placebo (tydzień 12) i utrzymała się ona w okresie leczenia metodą otwartej próby (od tygodnia 12 do 48).

W okresie leczenia z kontrolą placebo wystąpiła tendencja do poprawy fizycznych cech choroby Cushinga u większej liczby pacjentów z grupy otrzymującej osilodrostat w porównaniu z grupą placebo. Wyjątki obejmowały rumień twarzy, rozstępy oraz proksymalny zanik mięśni

Inne przyczyny zespołu Cushinga

Skuteczność osilodrostatu oceniano także u dziewięciu dorosłych pacjentów narodowości japońskiej z zespołem Cushinga o innej etiologii (gruczolak nadnercza, zespół ektopowego wydzielania kortykotropiny oraz niezależny od ACTH rozrost makroguzkowy nadnerczy; badanie C1201). Po 12 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy) odpowiedź całkowitą (mUFC ≤GGN) zaobserwowano u 6 pacjentów (66,7%), a odpowiedź częściową (zmniejszenie mUFC o co najmniej 50%) u jeszcze jednego pacjenta (11,1%). Mediana przeciętnej dawki stosowanej w badaniu wyniosła 2,6 mg/dobę (zakres 1,3-7,5 mg/dobę). Średni czas trwania leczenia w tym badaniu wyniósł 24 tygodnie, a ekspozycja długoterminowa była ograniczona.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań osilodrostatu w jednej

lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w nadczynności kory nadnerczy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Osilodrostat jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i dobrze przenikającym (klasa 1 BCS). Jest szybko wchłaniany ($t_{\max} \sim 1$ h) i przyjmuje się, że wchłanianie po podaniu doustnym u ludzi jest niemal całkowite. Stan stacjonarny jest osiągany w dniu 2.

Jednoczesne podawanie z pokarmem nie miało wpływu na wchłanianie w klinicznie istotnym stopniu. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników ($n=20$) podanie pojedynczej dawki 30 mg osilodrostatu z wysokotłuszczowym posiłkiem spowodowało niewielkie zmniejszenie AUC i $C_{\max}$ odpowiednio o 11% i 21%, a mediana $t_{\max}$ była opóźniona o 1 do 2,5 godziny.

W badaniach klinicznych nie obserwowano klinicznie znaczącej akumulacji. Szacowano, że dla zakresu dawek od 2 do 30 mg współczynnik akumulacji wynosi 1,3.

Dystrybucja

Mediana pozornej objętości dystrybucji (V_z/F) osilodrostatu wynosi około 100 litrów. Wiązanie osilodrostatu i jego głównego metabolitu M34.5 z białkami osocza jest małe (poniżej 40%) i niezależne od stężenia. Stosunek stężenia osilodrostatu we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,85.

Osilodrostat nie jest substratem dla białek transportujących OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki 50 mg [^{14}C]-osilodrostatu, za najważniejszy szlak eliminacji osilodrostatu uznano przemiany metaboliczne, ponieważ $\sim 80\%$ dawki było wydalone w postaci metabolitów. Trzy główne metabolity w osoczu (M34.5, M16.5 i M24.9) stanowiły odpowiednio 51%, 9% i 7% dawki. Zarówno M34.5, jak i M24.9 mają dłuższe okresy półtrwania niż osilodrostat i należy spodziewać się pewnej akumulacji przy podawaniu dwa razy na dobę. Stwierdzono, że zmniejszenie udziału osilodrostatu w AUC radioaktywności w czasie po podaniu dawki zbiegało się ściśle z analogicznym wzrostem udziału M34.5.

W moczu stwierdzono obecność trzynastu metabolitów, przy czym trzema głównymi metabolitami były: M16.5, M22 (glukuronid M34.5) i M24.9, stanowiące odpowiednio 17, 13 i 11% dawki. Powstawanie głównego metabolitu w moczu M16.5 (bezpośredniego N-glukuronidu) było katalizowane przez UGT1A4, 2B7 i 2B10. Mniej niż 1% dawki było wydalone jako M34.5 (osilodrostat pozbawiony tlenu) z moczem, ale 13% dawki stanowił M22 (glukuronid M34.5). W powstawaniu M34.5 nie uczestniczyły enzymy CYP.

W metabolizmie osilodrostatu uczestniczy wiele enzymów CYP i glukuronylotransferaz UDP, przy czym żaden pojedynczy enzym nie ma więcej niż 25% udziału w klirensie całkowitym. Głównymi enzymami CYP uczestniczącymi w metabolizmie osilodrostatu są CYP3A4, 2B6 i 2D6. Całkowity udział enzymów CYP wynosi 26%, całkowity udział enzymów UGT wynosi 19%, a metabolizm bez udziału enzymów CYP i UGT stanowi do $\sim 50\%$ klirensu całkowitego. Ponadto, osilodrostat wykazywał dużą przepuszczalność wewnętrzną, niski stosunek wpływu oraz niewielki wpływ inhibitorów na stosunek wpływu w warunkach *in vitro*. Wskazuje to na niewielką możliwość wystąpienia klinicznych interakcji międzylekowych z jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi hamującymi transportery bądź pojedynczy enzym CYP lub UGT.

Dane *in vitro* wskazują, że metabolity nie przyczyniają się do farmakologicznego działania osilodrostatu.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji osilodrostatu wynosi około 4 godzin.

W badaniu wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji większość (91%) radioaktywnej dawki osilodrostatu była wydalana z moczem, a tylko niewielka jej ilość była wydalana z kałem (1,6% dawki). Mały odsetek dawki wydalaney z moczem w postaci niezmiennego osilodrostatu (5,2%) wskazuje, że u ludzi głównym szlakiem usuwania leku z organizmu jest metabolizm.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja (AUC_{inf} i C_{max}) zwiększała się bardziej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Interakcje między lekami (patrz także punkt 4.5)

Dane z badań *in vitro* wskazują, że ani osilodrostat, ani jego główny metabolit M34.5 nie hamują następujących enzymów i białek transportujących przy stężeniach istotnych klinicznie: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 i MATE2-K. Nie określono jeszcze ekspozycji na M34.5 w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych, dlatego znaczenie kliniczne wyników badań *in vitro* dotyczących interakcji M34.5 z innymi lekami nie jest znane.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu I fazy z udziałem 33 pacjentów z różnym stopniem funkcjonowania wątroby, przyjmujących pojedynczą dawkę 30 mg osilodrostatu, AUC_{inf} było 1,4- i 2,7-krotnie większe w kohortach odpowiednio z umiarkowanymi (B wg Child-Pugh) i ciężkimi (C wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. C_{max} było o 15 i 20% mniejsze w kohortach z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Okres półtrwania w fazie końcowej zwiększył się do 9,3 godziny i 19,5 godziny w kohortach z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg Child-Pugh) nie miały istotnego wpływu na ekspozycję. Stopień upośledzenia wątroby nie wpływał na prędkość wchłaniania.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu I fazy z udziałem 15 pacjentów z różnym stopniem funkcjonowania nerek, przyjmujących pojedynczą dawkę 30 mg osilodrostatu, obserwowano porównywalne wartości AUC u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, schyłkową niewydolnością nerek i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Rasa/grupa etniczna i masa ciała

Względna biodostępność była o około 20% większa u pacjentów pochodzenia azjatyckiego niż u innych grup etnicznych. Nie wykazano, by masa ciała była głównym wyznacznikiem tej różnicy.

Wiek i płeć

Wiek i płeć nie miały istotnego wpływu na ekspozycję na osilodrostat u dorosłych. Liczba pacjentów w podeszłym wieku biorących udział w badaniach klinicznych była ograniczona (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach z podaniem dawek wielokrotnych przeprowadzonych na myszach, szczurach i psach głównymi narządami docelowymi były: ośrodkowy układ nerwowy, wątroba, żeńskie narządy rozrodcze i nadnercza. Wartość NOAEL dla działań na wątrobę, narządy rozrodcze i nadnercza w badaniach długoterminowych (26- i 39-tygodniowych) stanowiła przynajmniej czterokrotność

ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC. U szczurów, myszy i psów odnotowano objawy dotyczące OUN (agresję, nadwrażliwość na dotyk oraz wzmożoną lub zmniejszoną aktywność). Wartość NOAEL dla działań ze strony OUN stanowiła około 2-krotność wolnego C_{max} u ludzi, na podstawie wartości uzyskanych u najbardziej wrażliwych gatunków.

Działania rakotwórcze i mutagenne

Badania genotoksyczności przeprowadzone w warunkach *in vitro* w układach bakterii oraz w warunkach *in vitro* i *in vivo* w układach ssaczy z aktywacją metaboliczną i bez nie wskazują na występowanie istotnego ryzyka dla ludzi. W badaniach rakotwórczości u szczurów i myszy obserwowano zwiększoną częstość występowania chłoniaka/raka wątrobowokomórkowego (przy mniejszych dawkach u samców niż u samic) oraz zmiany nowotworowe typu chłoniaka/raka pęcherzykowego tarczycy (tylko u samców szczura). Wyniki te są prawdopodobnie specyficzne dla gryzoni i zostały uznane za nieistotne dla ludzi.

Toksyczny wpływ na płodność i reprodukcję

Badania reprodukcji prowadzone na królikach i szczurach wykazały toksyczny wpływ na zarodek, płód (wzmożona resorpcja i zmniejszona żywotność płodów, zmniejszona masa ciała płodów, zewnętrzne wady wrodzone oraz zmiany w narządach trzewnych i kośćcu) i działanie teratogenne po podaniu dawek toksycznych dla matki. Wartość NOAEL stanowiła 10-krotność narażenia u ludzi (AUC) w badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego oraz 8- do 73-krotność narażenia u ludzi (AUC) w badaniu płodności szczura i badaniu wczesnego rozwoju zarodkowego. W badaniu wpływu na rozwój zarodka i płodu królika wartość NOAEL dla matki i płodu stanowiła 0,6-krotność ekspozycji u ludzi (AUC).

Toksyczny wpływ na młode osobniki

Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności na młodych osobnikach szczura były w dużej mierze spójne z wynikami badań na dorosłych szczurach. Po podaniu dużych dawek odnotowano opóźnione dojrzewanie płciowe bez wpływu na ogólną sprawność reprodukcyjną lub parametry rozmnażania po 6-tygodniowym okresie zdrowienia. Nie stwierdzono wpływu na wzrost długich kości ani zachowanie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza, mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk

Tabletka 1 mg

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tabletka 5 mg

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletka 10 mg

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Alu/Alu zawierający 10 tabletek.

Opakowanie zawierające 60 tabletek (6 blistrów po 10 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Isturisa 1 mg tabletki powlekane

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg tabletki powlekane

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg tabletki powlekane

EU/1/19/1407/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 9 stycznia 2020

Data przedłużenia pozwolenia: 07 października 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych

informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Isturisa 1 mg tabletki powlekane
osilodrostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg osilodrostatu (w postaci fosforanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1407/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Isturisa 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isturisa 1 mg tabletki
osilodrostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Recordati Rare Diseases

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Isturisa 5 mg tabletki powlekane
osilodrostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg osilodrostatu (w postaci fosforanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1407/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Isturisa 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isturisa 5 mg tabletki
osilodrostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Recordati Rare Diseases

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Isturisa 10 mg tabletki powlekane
osilodrostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg osilodrostatu (w postaci fosforanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1407/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Isturisa 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isturisa 10 mg tabletki
osilodrostat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Recordati Rare Diseases

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Isturisa 1 mg tabletki powlekane
Isturisa 5 mg tabletki powlekane
Isturisa 10 mg tabletki powlekane
osilodrostat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Isturisa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Isturisa
3. Jak przyjmować lek Isturisa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Isturisa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Isturisa i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Isturisa

Isturisa to lek zawierający substancję czynną osilodrostat.

W jakim celu stosuje się lek Isturisa

Lek Isturisa jest stosowany u osób dorosłych w celu leczenia endogennego zespołu Cushinga, czyli stanu, w którym organizm wytwarza zbyt dużą ilość hormonu zwanego kortyzolem. Zbyt duża ilość kortyzolu może powodować szereg objawów takich jak zwiększenie masy ciała (zwłaszcza w okolicy talii), twarz księżycowatą, łatwe powstawanie siniaków, nieregularne miesiączki, nadmierne owłosienie ciała lub twarzy oraz ogólne osłabienie, zmęczenie lub złe samopoczucie.

Jak działa lek Isturisa

Isturisa blokuje główny enzym wytwarzający kortyzol w nadnerczach. Efektem tej blokady jest zmniejszenie nadmiernego wytwarzania kortyzolu oraz złagodzenie objawów endogennego zespołu Cushinga.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Isturisa

Kiedy nie przyjmować leku Isturisa

- jeśli pacjent ma uczulenie na osilodrostat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Isturisa należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli którakolwiek z podanych niżej sytuacji odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku Isturisa:

- jeśli u pacjenta występuje choroba serca lub zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne bicie

- serca, w tym stan zwany zespołem wydłużonego odstępu QT (wydłużenie odstępu QT);
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby; lekarz może zalecić zmianę dawki leku Isturisa.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta występują dwa lub więcej wymienionych niżej objawów podczas leczenia lekiem Isturisa. Może to wskazywać, że u pacjenta występuje niedoczynność kory nadnerczy (małe stężenie kortyzolu):

- osłabienie
- uczucie oszołomienia
- zmęczenie
- brak łaknienia
- nudności
- wymioty

Po zakończeniu leczenia lekiem Isturisa objawy te mogą utrzymywać się przez miesiące. Pacjent powinien skontaktować się ze swoim lekarzem, ponieważ może wymagać dodatkowej obserwacji i/lub leczenia.

Badania wykonywane przed i w trakcie leczenia

Lekarz zleci pacjentowi wykonanie badań krwi i (lub) moczu, przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia. Mają one na celu wykrycie wszelkich ewentualnych nieprawidłowości w stężeniu magnezu, wapnia i potasu, a także pomiar stężenia kortyzolu. W zależności od uzyskanych wyników lekarz może zmienić dawkę leku.

Ten lek może mieć niekorzystny wpływ (wydłużenie odstępu QT) na pracę serca. Z tego względu lekarz będzie również sprawdzał występowanie tego działania wykonując badanie elektrokardiograficzne (EKG) przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia.

Jeśli zespół Cushinga u pacjenta jest spowodowany przez nowotwór łagodny (zwany gruczolakiem) przysadki mózgowej, lekarz prowadzący może rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wykazania rozrostu gruczolaka z zajęciem sąsiadujących okolic w badaniach obrazowych przysadki.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest zalecany u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych u tych pacjentów.

Lek Isturisa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest, by powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu następujących leków:

- leki, które mogą mieć niekorzystny wpływ (wydłużenie odstępu QT) na pracę serca. Należą do nich leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca, takie jak chinidyna, sotalol i amiodaron; leki stosowane w alergiach (leki przeciwhistaminowe); leki antydepresyjne takie jak amitryptylina i leki stosowane w zaburzeniach zdrowia psychicznego (leki antypsychotyczne); antybiotyki, w tym antybiotyki następujących rodzajów: makrolidowe, fluorochinolony lub imidazol; oraz inne leki stosowane w chorobie Cushinga (pazyreotyd, ketokonazol);
- teofilina (stosowana w leczeniu zaburzeń oddychania) lub tyzanimidyna (stosowana w leczeniu bólu mięśni i skurczów mięśni)

Ciąża i karmienie piersią

Tego leku nie należy stosować w ciąży lub podczas karmienia piersią, chyba, że tak zalecił lekarz. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Antykoncepcja

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku. Przed rozpoczęciem stosowania leku Isturisa należy zapytać lekarza o potrzebę stosowania antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia lekiem Isturisa mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią te objawy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Isturisa zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Isturisa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj dawka początkowa to dwie tabletki po 1 mg dwa razy na dobę (w przybliżeniu co 12 godzin). Pacjenci pochodzenia azjatyckiego oraz pacjenci z chorobami wątroby mogą wymagać mniejszej dawki początkowej (jedna tabletką 1 mg dwa razy na dobę).

Po rozpoczęciu leczenia lekarz może zmienić dawkę leku. Będzie to zależało od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Największa zalecana dawka to 30 mg dwa razy na dobę.

Tabletki Isturisa przyjmuje się doustnie, z posiłkiem lub bez.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Isturisa

Jeśli pacjent przyjął większą dawkę leku Isturisa niż powinien i czuje się źle (na przykład odczuwa osłabienie, oszołomienie, zmęczenie, nudności lub występują u niego wymioty) lub jeśli inna osoba przypadkowo zażyła ten lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub szpitalem w celu zasięgnięcia porady. Możliwa jest konieczność leczenia.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Isturisa

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy odczekać do czasu przyjęcia kolejnej dawki i przyjąć ją o wyznaczonej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Isturisa

Nie należy przerywać przyjmowania leku Isturisa, chyba, że tak zdecyduje lekarz. Po przerwaniu leczenia lekiem Isturisa objawy choroby mogą nawrócić.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. Należy zwracać szczególną uwagę na następujące objawy:

- Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia serca lub zaburzenia rytmu serca, takie jak szybkie i nieregularne bicie serca, nawet w spoczynku, kołatanie serca, czasowe utraty przytomności lub omdlenia (może ono być objawem stanu zwanego wydłużeniem odstępu QT, będącego działaniem niepożądanym, które może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób).
- Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią dwa lub więcej następujących objawów: osłabienie, oszołomienie, zmęczenie, brak apetytu, nudności, wymioty. Może to wskazywać na występowanie niedoczynności kory nadnerczy (małe stężenie kortyzolu), będącej działaniem niepożądanym, które może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób. Niedoczynność nadnerczy występuje, gdy Isturisa nadmiernie zmniejsza ilość kortyzolu. Jest to bardziej prawdopodobne w okresach zwiększonego stresu. Lekarz skoryguje to podając lek hormonalny lub modyfikując dawkę leku Isturisa.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):

- małe stężenie kortyzolu (niewydolność kory nadnerczy)
- wymioty
- nudności (mdłości)
- biegunka
- ból brzucha
- zmęczenie (osłabienie)
- nagromadzenie płynów powodujące opuchnięcie (obrzęki), zwłaszcza wokół kostek
- nieprawidłowe wyniki badań krwi (zwiększenie stężenia testosteronu, zwiększenie stężenia kortykotropiny zwanej także ACTH, małe stężenie potasu)
- osłabienie apetytu
- zawroty głowy
- szybkie bicie serca (tachykardia)
- mialgia (ból mięśni)
- artralgia (ból stawów)
- ból głowy
- wysypka
- niskie ciśnienie krwi (hipotensja)
- nadmierne owłosienie na twarzy lub ciele (hirsutyzm)
- trądzik.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 osoby na 10):

- złe samopoczucie ogólne (apatia)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- zasłabnięcie (omdlenie)
- nieprawidłowa aktywność elektryczna serca wpływająca na rytm jego pracy.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Isturisa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Isturisa

- Substancją czynną jest osilodrostat. Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg osilodrostatu, 5 mg osilodrostatu lub 10 mg osilodrostatu.
- Pozostałe składniki to:
 - w rdzeniu tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, kroskarmeloza sodowa (patrz

- punkt 2 „Lek Isturisa zawiera sól”), magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna;
- w otoczce tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenki (E172, patrz niżej), makrogol i talk.
 - Isturisa 1 mg tabletki powlekane zawierają żelaza tlenek żółty i żelaza tlenek czerwony.
 - Isturisa 5 mg tabletki powlekane zawierają żelaza tlenek żółty.
 - Isturisa 10 mg tabletki powlekane zawierają żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony i żelaza tlenek czarny.

Jak wygląda lek Isturisa i co zawiera opakowanie

Lek Isturisa jest dostępny w opakowaniach po 60 tabletek powlekanych.

Tabletki o mocy 1 mg mają postać bledożółtych, okrągłych tabletek bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „1” na jednej stronie. Ich średnica wynosi około 6,1 mm.

Tabletki o mocy 5 mg mają postać żółtych, okrągłych tabletek bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „5” na jednej stronie. Ich średnica wynosi około 7,1 mm.

Tabletki o mocy 10 mg mają postać bladopomarańczowobrazowych, okrągłych tabletek bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „10” na jednej stronie. Ich średnica wynosi około 9,1 mm.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

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

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

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

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

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

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

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

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

Nederland
Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

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

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>