

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Isturisa 1 mg filmdragerade tabletter
Isturisa 5 mg filmdragerade tabletter
Isturisa 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Isturisa 1 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller osilodrostatfosfat motsvarande 1 mg osilodrostat.

Isturisa 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller osilodrostatfosfat motsvarande 5 mg osilodrostat.

Isturisa 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller osilodrostatfosfat motsvarande 10 mg osilodrostat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Isturisa 1 mg filmdragerade tabletter

Ljust gula, runda, bikonvexa tabletter med fasade kanter, utan skåra, märkta med "1" på ena sidan.
Ungefärlig diameter är 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmdragerade tabletter

Gula, runda, bikonvexa tabletter med fasade kanter, utan skåra, märkta med "5" på ena sidan.
Ungefärlig diameter är 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmdragerade tabletter

Ljust orangebruna, runda, bikonvexa tabletter med fasade kanter, utan skåra, märkta med "10" på ena sidan. Ungefärlig diameter är 9,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Isturisa är avsett för behandling av endogent Cushings syndrom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska sättas in och övervakas av läkare som har erfarenhet av endokrinologi eller internmedicin och med tillgång till lämplig utrustning för övervakning av biokemisk respons eftersom dosen måste anpassas efter patientens behandlingsbehov, baserat på normalisering av kortisolnivåerna.

Dosering

Rekommenderad startdos är 2 mg osilodrostat två gånger dagligen. Till patienter med asiatiskt ursprung rekommenderas en startdos om 1 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).

Dosen kan titreras gradvis (inledningsvis med dosökningar om 1 eller 2 mg) baserat på patientens respons och tolerabilitet, med målet att uppnå normala kortisolnivåer. Det rekommenderas att kortisolnivåerna (dvs. fritt kortisol i dygnsurin, kortisol i serum/plasma) kontrolleras varje eller varannan vecka tills adekvat klinisk respons upprätthålles. Därefter kan glesare kontroller övervägas som kliniskt indicerat, om det inte finns skäl för ytterligare övervakning (se avsnitt 4.4 och 4.5). Ökning av dosen bör inte ske oftare än en gång veckan eller varannan vecka och ska styras av resultat av kortisolkontroller och av det individuella kliniska svaret.

Dosen av osilodrostat ska minskas alternativt ska behandlingen tillfälligt avbrytas om kortisolnivåerna ligger under den nedre normalgränsen, eller om kortisolnivåerna sjunker snabbt till nedre delen av normalintervallet, eller om patienten har tecken och symtom som tyder på hypokortisolism (se avsnitt 4.4). Isturisa kan återupptas vid en lägre dos efter att symtomen avtagit under förutsättning att kortisolnivåerna ligger ovanför den nedre normalgränsen i frånvaro av glukokortikoids substitution. Hantering av misstänkta biverkningar under behandlingen kan också kräva tillfällig dosminskning eller tillfälligt behandlingsavbrott.

Normal underhållsdos i kliniska studier varierade mellan 2 och 7 mg två gånger dagligen.

Högsta rekommenderade dos Isturisa är 30 mg två gånger dagligen.

Om patienten missar en dos ska den ordinerade dosen tas vid nästa planerade tidpunkt. Nästa dos ska inte dubbleras.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns inget som tyder på att dosen till patienter i åldern 65 år eller äldre behöver justeras. Data i denna patientpopulation är dock begränsade och Isturisa ska därför användas med försiktighet i denna åldersgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Fritt kortisol i urin (UFC) ska tolkas med försiktighet hos patienter med måttlig till grav njurfunktionsnedsättning på grund av minskad utsöndring av fritt kortisol via urinen. För dessa patienter ska alternativa metoder för kontroll av kortisolvärdena övervägas.

Nedsatt leverfunktion

Dosen behöver inte justeras till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) är den rekommenderade startdosen 1 mg två gånger dagligen. Till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) är den rekommenderade startdosen 1 mg en gång dagligen på kvällen, med initial upptitrering till 1 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).

Data från användning hos patienter med nedsatt leverfunktion är begränsade. Tättare kontroller av binjurarnas funktion kan behövas under dositreringen hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Isturisa för patienter under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Isturisa kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypokortisolism

Den hämning av kortisolsyntesen som orsakas av osilodrostat har lett till händelser relaterade till hypokortisolism såsom kortisolutsättningssyndrom (symtomatisk minskning av kortisolvärdena som dock fortfarande låg över den nedre normalgränsen) och binjureinsufficiens (kortisolvärden under den nedre normalgränsen).

Kortisolnivåerna ska kontrolleras med jämna mellanrum (se avsnitt 4.2) eftersom händelser relaterade till hypokortisolism kan inträffa när som helst under behandlingen och efter utsättning av behandlingen. Ytterligare övervakning rekommenderas i synnerhet när det föreligger ett ökat kortisolbehov såsom vid fysiska eller psykiska påfrestningar eller vid förändringar i samtidig medicinering som kan påverka exponeringen för osilodrostat (se avsnitt 4.5). Sådana laboriemetoder bör användas som inte har någon signifikant korsreaktivitet med prekursorer till kortisol såsom 11-deoxikortisol som kan öka under behandling med osilodrostat.

Patienter ska vara uppmärksamma på tecken och symtom på hypokortisolism (t.ex. illamående, kräkningar, trötthet, buksmärter, dålig aptit och yrsel).

Patienter som har symtom ska övervakas avseende hypotoni, hyponatremi, hyperkalemi och/eller hypoglykemi. Om hypokortisolism misstänks ska kortisolnivåerna mätas och tillfällig dosminskning eller behandlingsavbrott med osilodrostat ska övervägas. Efter utsättning av osilodrostat kan kortisolsuppressionen fortsätta under månader, oavsett administrerad dos osilodrostat och kan kräva ytterligare övervakning. Vid behov ska substitutionsbehandling med kortikosteroider sättas in. Isturisa kan återupptas med lägre dos när symtomen gått tillbaka, under förutsättning att kortisolnivåerna ligger över den nedre normalgränsen när patienten inte substitueras med glukokortikoider.

QTc-förlängning

I en detaljerad QT-studie hade osilodrostat samband med en dosberoende förlängning av QT-intervallet (genomsnittlig maximal beräknad QTcF ökade med +5,3 ms vid den högsta rekommenderade dosen på 30 mg), vilket kan leda till hjärtarytmier (se avsnitt 5.1). Biverkningar såsom QT-förlängning och kliniskt relevanta EKG-fynd har rapporterats i kliniska studier.

Ett elektrokardiogram (EKG) ska tas innan behandling med Isturisa påbörjas, inom en vecka efter behandlingsstarten och därefter på kliniska indikationer. Om QTc-intervallet överstiger 480 ms före eller under behandling rekommenderas konsultation med kardiolog. Tillfällig dosminskning eller tillfälligt behandlingsavbrott kan krävas.

Eventuell hypokalemi, hypokalcemi och hypomagnesemi ska korrigeras innan Isturisa administreras och mängden elektrolyter ska kontrolleras med jämna mellanrum under behandlingen.

Isturisa ska användas med försiktighet och nytta-risk ska noga övervägas hos patienter som har riskfaktorer för QT-förlängning såsom:

- medfött långt QT-syndrom,
- signifikant hjärt-kärl sjukdom (inklusive kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt,

- instabil angina, ihållande ventrikulär takykardi, avancerat hjärtblock och kliniskt signifikanta bradyarytmier), och
- samtidig behandling med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5).
- Om Isturisa används hos patienter med dessa riskfaktorer rekommenderas tätare EKG-kontroller.

Kortikotrop tumörtillväxt

Det bör övervägas att avsluta behandlingen med osilodrostat hos patienter som utvecklar MR-verifierad invasivitet av kortikotrop tumör under behandling.

Samtidig användning av starka enzymhämmare och inducerare

Försiktighet och närmare övervakning rekommenderas när samtidig medicinering med starka hämmare eller inducerare av flera enzymer sätts in eller sätts ut under pågående osilodrostat behandling (se avsnitt 4.5) eftersom dessa kan påverka exponeringen för osilodrostat och kan leda till risk för biverkningar (på grund av en potentiell ökning i exponering) eller minskad effekt (på grund av en potentiell minskning i exponering).

Fertila kvinnor

Isturisa kan orsaka fosterskador. Graviditetstest ska göras på fertila kvinnor innan Isturisa sätts in, och dessa patienter ska informeras om att det finns en potentiell risk för fostret och att effektiva preventivmedel måste användas under behandlingen och i minst en vecka efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentiella farmakodynamiska interaktioner

Samtidig administrering av osilodrostat med andra behandlingar kända för att påverka QT-intervallet kan leda till QT-förlängning hos patienter med kända hjärtrytmrubbningar (se avsnitt 4.4 och 5.1). En wash-out period ska övervägas vid byte från andra läkemedel som är kända för att påverka QT-intervallet såsom pasireotid eller ketokonazol.

Effekten av andra läkemedel på osilodrostats farmakokinetik

Potentialen för kliniska läkemedelsinteraktioner med samtidigt administrerade läkemedel som hämmar transportörer eller ett enskilt CYP- eller UGT-enzym är låg (se avsnitt 5.2)

Starka enzymhämmare

Försiktighet rekommenderas när samtidig medicinering som starkt hämmar flera enzymer sätts in eller sätts ut under behandling med osilodrostat (se avsnitt 4.4).

Starka enzyminducerare

Försiktighet rekommenderas när samtidig medicinering som starkt inducerar flera enzymer (t.ex. rifampin) sätts in eller sätts ut under behandling med osilodrostat (se avsnitt 4.4).

Effekten av osilodrostat på andra läkemedels farmakokinetik

Eftersom osilodrostat och dess huvudsakliga metabolit M34,5 kan hämma och/eller inducera flera enzymer och transportörer rekommenderas allmän försiktighet när osilodrostat ges tillsammans med

känsliga substrat för enzym eller transportörer med ett smalt terapeutiskt index. Tillgängliga interaktionsdata sammanfattas nedan (se även avsnitt 5.2).

Kliniska studier

I en studie på friska frivilliga (n=20) som fick en engångsdos om 50 mg osilodrostat samt en cocktail av markörläkemedel, fann man att osilodrostat var en mild hämmare av CYP2D6 och CYP3A4/5, en mild till måttlig hämmare av CYP2C19 och en måttlig hämmare av CYP1A2.

- CYP2D6 – geometrisk medelkvot för arean under kurvan (AUC) på 1,5 för dextrometorfan (CYP2D6 substrat) vid dosering med osilodrostat jämfört med när det ges ensamt.
- CYP3A4 – geometrisk medelkvot för AUC på 1,5 för midazolam (CYP3A4 substrat) vid dosering med osilodrostat jämfört med när det ges ensamt.
- CYP2C19 –geometrisk medelkvot för AUC på 1,9 för omeprazol (CYP2C19 substrat) vid dosering med osilodrostat jämfört med när det ges ensamt. Ett tecken på tidsberoende hämning har dock observerats *in vitro* och därför är konsekvensen efter upprepad dosering oklar. Osilodrostat ska användas med försiktighet när det administreras tillsammans med känsliga CYP2C19-substrat med ett smalt terapeutiskt index.
- CYP1A2 –geometrisk medelkvot för AUC på 2,5 för koffein (CYP1A2 substrat) vid dosering med osilodrostat jämfört med när det ges ensamt. Ett tecken på CYP1A2 induktion har dock observerats *in vitro*, och därför är konsekvensen efter upprepad dosering oklar. Osilodrostat ska användas med försiktighet när det administreras tillsammans med känsliga CYP1A2 substrat med smalt terapeutiskt index såsom teofyllin och tizanidin.

I en studie på friska frivilliga (n=24) hade osilodrostat (30 mg två gånger dagligen i 7 dagar innan samtidig administrering med ett kombinations p-piller som innehöll 0,03 mg etinylestradiol och 0,15 mg levonorgestrel och fortsatt behandling i ytterligare 5 dagar) inte någon kliniskt betydelsefull effekt på AUC och maximal serumkoncentration (C_{max}) för etinylestradiol (geometrisk medelkvot: 1,03 respektive 0,88) och AUC för levonorgestrel (geometrisk medelkvot: 1,02). C_{max} för levonorgestrel låg strax utanför acceptansintervallet för bioekvivalens (geometrisk medelkvot: 0,86; 90% konfidensintervall: 0,737-1,00. Effekterna av en längre induktionsperiod och en interaktion med andra hormonella preventivmedel har inte studerats (se även avsnitt 4.4 och 4.6).

In-vitro data

In vitro data för osilodrostat och dess huvudsakliga metabolit M34,5 antyder en potential för både hämning och induktion för CYP1A2, CYP2B6 och CYP3A4/5 och en potential för tidsberoende hämning av CYP2C19 och en hämmande potential för CYP2E1 och UGT1A1. Det kan inte uteslutas att osilodrostat kan påverka exponeringen för känsliga substrat för dessa enzymer.

In vitro data för osilodrostat och dess huvudsakliga metabolit M34,5 antyder en hämmande potential för OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 och MATE1. Det kan inte uteslutas att osilodrostat kan påverka exponeringen för känsliga substrat för dessa transportörer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Baserat på prekliniska data kan osilodrostat orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Graviditetstest rekommenderas innan behandling sätts in till fertila kvinnor. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst en vecka efter avslutad behandling. Vid användning av andra hormonella preventivmedel än den orala kombinationen etinylestradiol och levonorgestrel rekommenderas en ytterligare barriärmetod av preventivmedel (se avsnitt 4.5). Fertila kvinnor som inte använder preventivmedel bör inte använda Isturisa.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av osilodrostat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Isturisa ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om osilodrostat/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Isturisa och upp till minst en vecka efter avslutad behandling.

Fertilitet

Det saknas information om effekten av osilodrostat på fertilitet hos människa. Djurstudier har visat effekter på menstruationscykeln och minskad fertilitet hos honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Isturisa har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska varnas om risken för yrsel och trötthet (se avsnitt 4.8) och rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner vid dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 210 patienter med Cushings sjukdom har behandlats med osilodrostat i de pivotala fas III-studierna.

De vanligaste (incidens $\geq 10\%$) biverkningarna som rapporterades i de pivotala fas III-studierna (C2301 och C2302) med Isturisa var binjureinsufficiens (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet), trötthet, ödem, kräkningar, illamående, minskad aptit, huvudvärk, yrsel, hypotoni, artralgi, myalgi, takykardi och ökad testosteronhalt i blodet.

Säkerhetsprofilen för Isturisa var i allmänhet densamma för alla typer av Cushings syndrom som studerades i kliniska prövningar.

Tabell över biverkningar

Biverkningar (tabell 1) redovisas indelade efter organsystem enligt MedDRA. Inom varje organsystem är biverkningarna ordnade efter frekvens, med den vanligaste biverkningen först. Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorin för respektive läkemedelsbiverkning baseras på följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 1 Biverkningar

Organsystem	Frekvenskategori	Rekommenderad term*
Endokrina systemet	Mycket vanliga	Binjureinsufficiens
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypokalemi, minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel, huvudvärk
	Vanliga	Svimning
Hjärtat	Mycket vanliga	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, diarré, buksmärtor
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag, hirsutism**, acne**
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom	Mycket vanliga	Trötthet, ödem

Organsystem	Frekvenskategori	Rekommenderad term*
vid administreringsstället	Vanliga	Sjukdomskänsla
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt testosteron i blodet**, förhöjt kortikotropin i blodet
	Vanliga	QT-förlängning på EKG, förhöjda transaminaser
* Vissa termer anger sammanslagen term för två eller flera av MedDRA rekommenderade termer som bedömdes vara kliniskt likartade. Termen "binjureinsufficiens" omfattar "glukokortikoidbrist", "akut binjureinsufficiens", "steroidabstinenssyndrom", "minskad mängd fritt kortisol i urinen", "minskat kortisol". ** Observerats hos kvinnliga patienter.		

Beskrivning av valda biverkningar

CYP11B1-hämning orsakad av osilodrostat är associerad med ackumulering av prekursorer till binjurersteroider och ökad mängd testosteron. I en klinisk studie av osilodrostat ökade de genomsnittliga testosteronnivåerna hos kvinnliga patienter från ett högt normalvärde vid baslinjen till att överstiga den övre normalgränsen. Ökningen gick tillbaka när behandlingen avbröts. Testosteronökningen orsakade lätt till måttlig hirsutism eller acne i en undergrupp av patienter.

Adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) värden 10-gånger över den övre normalvärdesgränsen observerades hos vissa patienter med Cushings sjukdom som behandlats med osilodrostat i de kliniska studierna (se avsnitt 5.1) och kan ha ett samband med kortisol-värden under den nedre normalvärdesgränsen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till svår hypokortisolism. Tecken och symtom som tyder på hypokortisolism kan vara illamående, kräkningar, trötthet, lågt blodtryck, buksmärtor, dålig aptit, yrsel och svimning.

Vid misstänkt överdosering ska behandlingen med Isturisa avbrytas, kortisollnivåerna kontrolleras, och vid behov ska substitutionsbehandling med kortikosteroider sättas in. Noggrann övervakning kan vara nödvändigt, vilket inkluderar kontroll av QT-intervall, blodtryck, glukos samt vätske- och elektrolytbalans, tills patientens tillstånd är stabilt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikortikosteroider, ATC-kod: H02CA02

Verkningsmekanism

Osilodrostat är en kortisolsynteshämmare. Den är en potent hämmare av 11 β -hydroxylas (CYP11B1), det enzym som svarar för det sista steget i biosyntesen av kortisol i binjurarna.

CYP11B1-hämning är associerat med ackumulering av prekursorer såsom 11-deoxikortisol samt accelererad adrenal biosyntes av bland annat androgener. Vid Cushings sjukdom stimulerar den sjunkande plasmakoncentrationen av kortisol även till ACTH-utsöndring via den feedback-mekanism som accelererar biosyntesen av steroider (se avsnitt 4.8).

Farmakodynamisk effekt

I en detaljerad QT-studie (n=86 friska frivilliga män och kvinnor) av osilodrostat var de största skillnaderna i QTcF-intervallet jämfört med placebo 1,73 ms (90 % CI: 0,15; 3,31) vid 10 mg-dosen och 25,38 ms (90 % CI: 23,53; 27,22) vid den supratherapeutiska dosen 150 mg. Baserat på interpolation av dessa resultat beräknas den genomsnittliga maximala förlängningen vid den högsta rekommenderade dosen på 30 mg vara +5,3 ms.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för osilodrostat hos patienter med endogent Cushings syndrom hos vuxna utvärderades i två multicenterstudier i fas III (studie C2301 och C2302). Studie C2301 är en studie av randomiserad utsättning av behandlingen, och studie C2302 är en dubbelblind, randomiserad studie av osilodrostat jämfört med placebo.

Studie C2301

Studie C2301 omfattade en 26 veckor lång öppen behandlingsperiod då en grupp fick osilodrostat, följt av en 8 veckor lång dubbelblind randomiserad utsättningsperiod då patienterna randomiserades i 1:1 förhållande till att få antingen osilodrostat eller placebo och därefter en 14 veckors öppen period med osilodrostat.

Patienter som bibehöll klinisk nytta av osilodrostat kunde fortsätta i en långtids förlängningsperiod tills den sista patienten uppnådde vecka 72, för att samla in ytterligare effekt- och säkerhetsdata.

Lämplighetskriterier var Cushings sjukdom (där hypofysen konstaterats svara för ett överskott av adrenokortikotropt hormon) och genomsnittligt fritt kortisol i urinen (mUFC, hämtat från tre insamlingar av dygnsurin) som var mer än 1,5 gånger högre än den övre normalgränsen (ULN) vid screeningen.

Totalt skrevs 137 vuxna patienter in i studien. Patienternas genomsnittsalder var 41,2 år och majoriteten var kvinnor (77 %). Sju patienter var 65 år eller äldre. Tidigare behandling var hypofysoperation hos 88 % av patienterna och läkemedelsbehandling hos 75 % av patienterna. Vid baslinjen var medelvärdet för mUFC 1 006,0 nmol/24 h (7 x ULN) och medianvärdet var 476,4 nmol/24 h (3 x ULN) (ULN: 138 nmol/24 h). Komorbiditeter vid baslinjen var hypertoni (67,9 % av patienterna), obesitet (29,9 %), diabetes mellitus (21,9 %) och osteoporos (27,7 %).

Patienterna fick en startdos på 2 mg osilodrostat två gånger dagligen som kunde titreras upp baserat på individuellt behandlingssvar och tolerabilitet under de första 12 veckorna. Patienter utan dosökning de följande 12 veckorna och med en mUFC som var $\leq$ ULN vecka 24 randomiserades vecka 26 i förhållandet 1:1 till att få antingen osilodrostat eller matchande placebo i 8 veckor (dubbelblindad randomiserad utsättningsperiod), följt av öppen behandling med osilodrostat under resten av studien. Vid vecka 26 randomiserades 71 patienter i förhållandet 1:1 till att antingen fortsätta få osilodrostat (n=36) eller byta till placebo (n=35). Patienter som inte var lämpliga för randomisering vecka 24 (n=47) fortsatte med öppen behandling med osilodrostat. Nitton patienter avbröt behandlingen före vecka 26. 113 patienter fullföljde vecka 48 och 106 patienter gick in i förlängningsfasen. Ytterligare 8 patienter avbröt behandlingen mellan vecka 48 och vecka 72.

Det primära syftet var att jämföra andelen patienter med komplett respons vecka 34 (slutet av den 8 veckor långa randomiserade utsättningsperioden) mellan patienter som fortsatte få aktiv behandling och patienter som fick placebo. Komplet respons, som primärt effektmått, definierades som ett mUFC-värde som var $\leq$ ULN vecka 34. Patienter vars dos hade ökats under den randomiserade utsättningsperioden, eller som avbröt den randomiserade behandlingen, betraktades som icke-responders. Sekundärt huvudeffektmått var att bedöma frekvensen komplett respons vecka 24. Patienter vars dos hade ökats mellan vecka 12 och 24, och patienter som saknade giltigt mUFC-värde vecka 24, räknades som icke-responders avseende det sekundära huvudeffektmåttet.

Resultat

Studie C2301 uppfyllde de primära och sekundära effektmåten (tabell 2).

Median-mUFC minskade till 62,5 nmol/24 h (-84,1 % förändring från baslinjen, n=125) vid vecka 12, till 75,5 nmol/24 h (-82,3 %, n=125) vid vecka 24 och till 63,3 nmol/24 h (-87,9 %, n=108) vid vecka 48 och till 64 nmol/24 timmar (-86,6 %, n = 96) vid vecka 72.

Mediantiden till första normala mUFC med den doseskalering som användes i studien, var 41 dagar.

Tabell 2 Huvudresultat: fas III-studie på patienter med Cushings sjukdom (studie C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Primärt effektmått: Andel responders vid slutet av den randomiserade utsättningsperioden (vecka 34) n (%) (95 % CI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Skillnad i responsfrekvens (oddskvot): osilodrostat vs. placebo	13,7 (3,7; 53,4) 2-sidigt p-värde < 0,001		
Sekundärt effektmått			Alla patienter N=137
Sekundärt huvudeffektmått: Andel av patienterna med mUFC ≤ ULN vecka 24 och ingen dosökning efter vecka 12 (95 % CI)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Komplett mUFC-responsfrekvens (mUFC ≤ ULN) vecka 48 (95 % CI)			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Komplett mUFC-responsfrekvens (mUFC ≤ ULN) vecka 72 (95 % KI)			<u>86 (62,8 %)</u> <u>(54,1, 70,9)</u>
mUFC: genomsnittligt fritt kortisol i urin; ULN: övre normalgränsen; CI: konfidensintervall; respons: mUFC ≤ ULN.			

Förbättringar observerades på kardiovaskulära och metabola parametrar (tabell 3). Av patienterna med tillgängliga utvärderingar uppvisade 85,6 % en förbättring på minst ett fysiskt kännetecken på Cushings sjukdom vecka 48. Vid den längre uppföljningen bibehölls förbättringarna av kardiovaskulära och metabola parametrar och fysiska kännetecken för Cushings sjukdom.

Tabell 3 Kardiovaskulära och metabola parametrar

	Baslinjen	Vecka 24	Vecka 48
Systoliskt blodtryck (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Vikt (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Midjemått (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Behandling med osilodrostat resulterade även i en förbättring av det patientrapporterade resultatet. Förbättringar från baslinjen som översteg fastställd minimal viktig skillnad (minimal important difference, MID) observerades för poäng på Cushings livskvalitetsskala (totalpoäng, delskalan för fysiska problem och delskalan för psykosociala problem), EQ-5D Utility index och BDI-II (depression). Genomsnittspoäng på Cushings livskvalitetsskala förbättrades från 42,2 vid baslinjen till 58,2 vecka 48 (+14,0; +52,3 % förändring från baslinjen). De förbättringar som observerades under huvudfasen bibehölls under utvidgningsfasen.

Studie C2302

I studie C2302 användes en dubbelblind, placebokontrollerad design på 74 vuxna patienter (av vilka 73 behandlades) med Cushings sjukdom. Studien bestod av en huvudfas på 12 veckor med en dubbelblind, placebokontrollerad period, följt av en 36-veckors öppen behandlingsperiod med

osilodrostat. I urvalskriterierna ingick ett medelvärde för fritt kortisol i urinen (mUFC, härlett från tre 24-timmars urinprov) som var större än 1,3 gånger den övre normalgränsen (ULN = 138 nmol/24 h) vid screening och en bekräftelse av hypofysär källa till överskott av ACTH.

Medelåldern för de inskrivna patienterna var 41,2 år och 84 % av dem var kvinnor. Totalt sett hade 87,7 % genomgått kirurgi innan studien påbörjades och 12,3 % av patienterna hade fått strålbehandling innan studien påbörjades. Följande relevanta komorbiditeter rapporterades i de registrerade patienternas sjukdomshistoria: hypertoni (61,6 %), fetma (13,7 %), diabetes mellitus (16,4 %) och osteoporos (26,0 %). Median- och medelvärdet för baslinjenivåerna av mUFC var 340,3 nmol/24h (2,5 x ULN) respektive 431,7 nmol/24h (3 x ULN).

Vid baslinjen randomiserades patienterna i förhållandet 2:1 till att få antingen osilodrostat 2 mg två gånger dagligen eller matchande placebo; dosen kunde gradvis ökas med 3 veckors intervall upp till 20 mg två gånger dagligen. I slutet av den 12 veckor långa dubbelblinda randomiserade perioden behandlades alla patienter med öppen osilodrostat. Startdosen var 2 mg två gånger dagligen. Patienter som fick en daglig dos < 2 mg två gånger dagligen under den 12 veckor långa dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade fasen fortsatte med sin senaste dos från period 1 oavsett behandling.

Det primära syftet med studien var att jämföra andelen patienter som svarade fullständigt ($mUFC \leq ULN$) vid slutet av den 12 veckor långa placebokontrollerade perioden mellan patienter som randomiserats till osilodrostat och de som randomiserats till placebo. Patienter som avbröt den randomiserade behandlingen eller avbröt studien under den placebokontrollerade perioden ansågs vara icke-responders. Det viktigaste sekundära målet var att bedöma andelen patienter som svarade fullständigt på behandlingen i båda armarna kombinerat vid vecka 36 ($mUFC \leq ULN$) hos patienter som fick osilodrostat. Dosreduktioner och tillfälliga dosavbrott av säkerhetsskäl utesluter inte att patienterna räknas som fullständigt responderande för det viktigaste sekundära effektmåttet.

Resultat

I studie C2302 uppnåddes det primära effektmåttet (andelen patienter som svarade fullständigt på behandlingen vid slutet av den 12 veckor långa placebokontrollerade perioden).

Tabell 4 Resultat från det primära effektmåttet - Fas III studie (C2302)

	Osilodrostat n = 48	Placebo n = 25	
Primärt effektmått: Fullständig svarsfrekvens i slutet av 12-veckors placebokontrollerad period (95 % KI*)	37 (77,1) (62,7, 88,0)	2 (8,0) (1,0, 26,0)	
Skillnad i responsfrekvens (oddskvot): osilodrostat vs. placebo	43,4 (7,1, 343,2) 2-sidigt p-värde < 0,0001		
Sekundärt effektmått			Alla patienter N = 73
Sekundärt huvudeffektmått: Andel kompletta responderande patienter efter 36 veckors behandling med osilodrostat i båda armarna kombinerat (95 % KI)			59/73 (80,8 %) (69,9, 89,1)
mUFC: genomsnittligt fritt kortisol i urin; ULN: övre normalgränsen; KI: konfidensintervall; respons: mUFC < ULN.			

Sammantaget minskade mUFC konsekvent under behandling med osilodrostat. Medianvärdet för mUFC minskade från 342,2 nmol/24 h (2,5 x ULN) vid baslinjen till 49,2 nmol/24 h (0,4 x ULN; förändring från baslinjen -83,6 %) vid vecka 12 hos patienter som behandlades med osilodrostat medan medianvärdet för mUFC hos placebo-patienter ökade från 297,6 nmol/24 h (2,2 x ULN) vid baslinjen till 305,5 nmol/24 h (2,2 x ULN; förändring från baslinjen +4,5 %).

Mediantiden till första normala mUFC, med den doseskalering som användes i studien, var 35 dagar

hos patienter som behandlades med osilodrostat.

Behandling med osilodrostat visade en förbättring av kardiovaskulära kliniska och metabola parametrar (t.ex. fasteglukos, systoliskt blodtryck (SBP), diastoliskt blodtryck (DBP), vikt och midjeomfång) i samband med Cushings sjukdom. Förbättringen av dessa parametrar observerades redan i slutet av den placebokontrollerade perioden (vecka 12) och bibehölls under den öppna behandlingsperioden (vecka 12 till 48).

Under den placebokontrollerade perioden fanns det en tendens till att fler patienter i osilodrostatgruppen upplevde förbättring av sina fysiska kännetecken på Cushings sjukdom, jämfört med placebogruppen. Undantagen var inom områdena ansiktsrubor, striae och proximal muskelatrofi.

Andra orsaker till Cushings syndrom

Effekten av osilodrostat utvärderades också hos 9 vuxna japanska patienter med andra orsaker till Cushings syndrom (binjureadenom, ektopiskt kortikotropinsyndrom och ACTH-oberoende makronodulär binjurehyperplasi; studie C1201). Vid vecka 12 (primärt effektmått) sågs komplett respons ($mUFC \leq ULN$) hos 6 patienter (66,7 %) och en partiell respons (minskning av $mUFC$ med minst 50 %) hos ytterligare en patient (11,1 %). Medianvärdet för den genomsnittliga dos som användes i studien var 2,6 mg/dag (intervall 1,3-7,5 mg/dag). Den genomsnittliga behandlingstiden i denna studie var 24 veckor och långvarig exponeringen var begränsad.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för osilodrostat för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för adrenokortikal hyperfunktion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Osilodrostat är en lättlöslig och mycket permeabel förening (BCS-klass 1). Den absorberas snabbt ($t_{max} \sim 1$ timme) och den orala absorptionen hos människa bedöms vara så gott som fullständig. Steady state uppnås dag 2.

Administrering av läkemedlet tillsammans med föda hade ingen kliniskt signifikant inverkan på absorptionen. I en studie på friska frivilliga försökspersoner ($n=20$) resulterade administrering av en engångsdos om 30 mg osilodrostat tillsammans med en fettrik måltid i en måttlig sänkning av AUC med 11 % och C_{max} med 21 %. Medianvärdet för t_{max} fördröjdes från 1 till 2,5 timmar.

Ingen kliniskt relevant ackumulering observerades i kliniska studier. En ackumuleringskvot på 1,3 uppskattades för dosintervallet 2 till 30 mg.

Distribution

Medianvärdet för skenbar distributionsvolym (V_z/F) för osilodrostat är cirka 100 liter. Proteinbindningsgraden för osilodrostat och dess huvudsakliga metabolit M34,5 är låg (mindre än 40 %) och oberoende av koncentration. Kvoten för blod-plasmakoncentrationen av osilodrostat är 0,85.

Osilodrostat är inte ett substrat för OATP1B1 eller OATP1B3 transportörer.

Metabolism

I en ADME-studie (administrering, distribution, metabolism, eliminering) på friska frivilliga försökspersoner efter administrering av en engångsdos om 50 mg [^{14}C]-osilodrostat, var nedbrytning av osilodrostat den viktigaste elimineringsvägen med cirka 80 % av dosen utsöndrad i form av

metaboliter. De tre huvudsakliga metaboliterna i plasma (M34,5; M16,5 och M24,9) stod för 51 %, 9 % respektive 7 % av dosen. Både M34,5 och M24,9 har längre halveringstid än osilodrostat och viss ackumulering kan förväntas med dosering två gånger dagligen. Minskningen i bidraget från osilodrostat till radioaktiviteten AUC över tid efter dosen visade nära överensstämmelse med en motsvarande ökning i bidraget från M34,5.

Tretton metaboliter karakteriserades i urinen, av vilka de tre huvudsakliga metaboliterna var M16,5, M22 (en M34,5 glukuronid) och M24,9 med 17, 13 respektive 11 % av dosen. Bildningen av huvudmetaboliten M16,5 (direkt N-glukuronid) katalyserades av UGT1A4, 2B7 och 2B10. Mindre än 1 % av dosen utsöndrades av M34,5 (di-oxygenerat osilodrostat) i urinen men 13 % av dosen identifierades som M22 (M34,5-glukuronid). Bildningen av M34,5 var inte CYP medierad.

Flera CYP enzymer och UDP glukuronosyltransferaser bidrar till osilodrostat metabolism och inget enskilda enzym bidrar med mer än 25 % till total clearance. De huvudsakliga CYP enzymer som är involverade i osilodrostat metabolism är CYP3A4, 2B6 och 2D6. Totalt CYP bidrag är 26 %, totalt UGT bidrag är 19 % och icke-CYP, icke-UGT medierad metabolism visades bidra med ~50% av total clearance. I tillägg visade osilodrostat en hög inre permeabilitet, låg efflux kvot och ringa påverkan av hämmare på efflux kvoten *in vitro*. Detta antyder att potentialen för kliniska läkemedelsinteraktioner med samtidigt administrerade läkemedel som hämmar transportörer eller ett enskilda CYP- eller UGT-enzym är låg.

In vitro data indikerar att metaboliterna inte bidrar till osilodrostats farmakologiska effekt.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering av osilodrostat är cirka 4 timmar.

I en ADME-studie eliminerades den största delen (91 %) av den radioaktiva dosen av osilodrostat via urinen och endast en liten mängd via feces (1,6 % av dosen). I urinen utsöndrades endast en liten del osilodrostat i oförändrad form (5,2 %), vilket visar att nedbrytning är den viktigaste elimineringsvägen hos människa.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen (AUC_{inf} och C_{max}) ökade mer än dosproportionellt inom det terapeutiska dosintervallet.

Läkemedelsinteraktioner (se även avsnitt 4.5)

In vitro data indikerar att varken osilodrostat eller dess huvudsakliga metabolit M34,5 hämmar följande enzymer och transportörer i kliniskt relevanta koncentrationer: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 och MATE2-K. Eftersom exponeringen av M34,5 efter upprepad dosering ännu inte har fastställts är den kliniska relevansen av resultat från läkemedelsinteraktioner *in vitro* för M34,5 okänd.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie på 33 deltagare med varierande grad av leverfunktion som fick en engångsdos om 30 mg osilodrostat, var AUC_{inf} 1,4 respektive 2,7 gånger högre i kohorten som hade måttlig (Child-Pugh B) respektive grav (Child-Pugh C) leverfunktionsnedsättning. C_{max} var 15 % respektive 20 % lägre i kohorten med måttlig respektive grav nedsättning. Terminal halveringstid ökade till 9,3 timmar respektive 19,5 timmar i kohorten med måttlig respektive grav nedsättning. En lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) påverkade inte exponeringen i någon större utsträckning. Absorptionshastigheten påverkades inte av graden av leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

I en fas I-studie på 15 deltagare med varierande grad av njurfunktion som fick en engångsdos på

30 mg osilodrostat, sågs jämförbar systemisk exponering hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning, terminal njursjukdom och normal njurfunktion.

Ras/etnicitet och kroppsvikt

Den relativa biotillgängligheten var cirka 20 % högre hos asiatiska patienter än hos andra etniciteter. Kroppsvikten var inte någon viktig bestämmande faktor för denna skillnad.

Ålder och kön

Hos vuxna hade ålder och kön ingen signifikant påverkan på exponeringen för osilodrostat. Antalet äldre patienter i kliniska studier var begränsat (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

I studier av toxicitet genomförda i möss, råttor och hund vid upprepad dosering var centrala nervsystemet, levern, de kvinnliga reproduktionsorganen samt binjurarna de primära målorganen. I långtidsstudier (26 och 39 veckor) var NOAEL för påverkan på levern, reproduktionsorganen och binjurarna minst fyra gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC. CNS-fynd (aggression, överkänslighet mot beröring och ökad eller minskad aktivitet) sågs hos råttor, mus och hund. NOAEL för CNS-effekter var ungefär dubbelt humant fritt C_{max} baserat på de känsligaste arterna.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Analyser av gentoxicitet som utförts *in vitro* på bakteriesystem och *in vitro* och *in vivo* på däggdjurssystem med och utan metabol aktivering tyder inte på någon relevant risk för människa. I karcinogenicitetsstudier på råttor och mus sågs en ökad incidens av hepatocellulärt adenom/karcinom (vid lägre doser hos han- än hos hondjur) och neoplastiska förändringar i sköldkörteln såsom follikulärt adenom/karcinom (endast hos hanrättor). Dessa fynd är sannolikt specifika för gnagare och bedöms sakna relevans för människa.

Fertilitets- och reproduktionstoxicitet

I reproduktionsstudier på kanin och råttor sågs embryotoxicitet, fostertoxicitet (ökat antal resorptioner och försämrad livsduglighet hos fostren, lägre fostervikt, externa missbildningar samt viscerala och skeletala variationer) och teratogenicitet vid för moderdjuret toxiska doser. NOAEL var 10 gånger exponeringen hos människa (AUC) i en studie av pre- och postnatal utveckling och 8 till 73 gånger exponeringen hos människa (AUC) i en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor. NOAEL hos mödrar och foster i en embryofetal utvecklingsstudie på kanin var 0,6-gånger human exponering (AUC).

Toxicitet för juvenila djur

Toxicitetsstudier på juvenila rättor gav i stort sett samma resultat som studier på vuxna rättor. Försenad könsmodnhet sågs vid höga doser, utan effekt på total reproduktionsförmåga eller reproduktionsparametrar efter 6 veckors återhämtning. Inga effekter sågs på rörbenens tillväxt eller på beteendet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Mannitol
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk

1 mg-tablett

Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

5 mg-tablett

Gul järnoxid (E172)

10 mg-tablett

Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/alu-blister med 10 tabletter.
Förpackning innehållande 60 tabletter (6 blister med 10 tabletter i varje).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Isturisa 1 mg filmdragerade tabletter

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmdragerade tabletter

EU/1/19/1407/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första förnyandet 09 januari 2020
Datum för förnyat godkännande 07 oktober 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Isturisa 1 mg filmdragerade tabletter
osilodrostat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg osilodrostat (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1407/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Isturisa 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isturisa 1 mg tabletter
osilodrostat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Recordati Rare Diseases

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Isturisa 5 mg filmdragerade tabletter
osilodrostat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg osilodrostat (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1407/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Isturisa 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isturisa 5 mg tabletter
osilodrostat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Recordati Rare Diseases

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Isturisa 10 mg filmdragerade tabletter
osilodrostat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg osilodrostat (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1407/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Isturisa 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isturisa 10 mg tabletter
osilodrostat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Recordati Rare Diseases

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Isturisa 1 mg filmdragerade tabletter
Isturisa 5 mg filmdragerade tabletter
Isturisa 10 mg filmdragerade tabletter
osilodrostat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Isturisa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Isturisa
3. Hur du tar Isturisa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Isturisa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Isturisa är och vad det används för

Vad Isturisa är

Isturisa är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen osilodrostat.

Vad Isturisa används för

Isturisa används till vuxna för behandling av endogent Cushings syndrom, som innebär att kroppen producerar för mycket av hormonet kortisol. En för stor mängd kortisol i kroppen leder till olika symtom såsom viktökning (särskilt runt midjan), runt ansikte ("månansikte"), lätt att få blåmärken, oregelbundna menstruationer, ökad hårväxt på kroppen och i ansiktet samt en allmän känsla av att vara svag, trött eller sjuk.

Hur Isturisa verkar

Isturisa blockerar det viktigaste enzymet som tillverkar kortisol i binjurarna. Därmed minskar överproduktionen av kortisol och symptomen på Cushings syndrom minskar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Isturisa

Ta inte Isturisa

- om du är allergisk mot osilodrostat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Isturisa.

Om något av följande gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Isturisa:

- om du har en hjärtsjukdom eller rubbning av hjärtrytmen, t.ex. oregelbundna hjärtslag eller så kallat förlängt QT-syndrom (förlängt QT-intervall).
- om du har en leversjukdom. Läkaren kan behöva ändra dosen av Isturisa.

Kontakta läkaren omedelbart om du får två eller flera av följande symtom under behandlingen med

Isturisa. Det kan tyda på binjuresvikt (låga kortisolnivåer):

- svaghet
- ostadighet
- trötthet
- aptitlöshet
- illamående
- kräkningar.

Efter utsättning av Isturisa kan dessa symtom fortgå i månader. Du bör kontakta din läkare eftersom du kan behöva ytterligare övervakning och/eller behandling.

Provtagning före och under behandlingen

Läkaren kommer att ta prover på ditt blod och/eller din urin innan behandlingen startar och med jämna mellanrum under behandlingen. Detta gör man för att upptäcka eventuella onormala magnesium-, kalcium- eller kaliumvärden, och även för att mäta mängden kortisol. Beroende på vad provresultaten visar kan läkaren behöva ändra din dos.

Detta läkemedel kan ha en oönskad effekt på hjärtfunktionen (så kallad QT-förlängning). Läkaren kommer därför att kontrollera detta genom att ta EKG innan du börjar med behandlingen och under behandlingen.

Om ditt Cushings syndrom orsakas av en godartad tumör (kallad adenom) i hypofysen, kan din läkare överväga att stoppa din behandling om en skanning av hypofysen visar att adenomet har vuxit till omgivande områden.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter under 18 år. Det finns inte tillräckligt med data om användning till dessa patienter.

Andra läkemedel och Isturisa

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att du informerar läkaren om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som kan ha en oönskad effekt på hjärtats funktion (så kallad QT-förlängning). Dessa inkluderar läkemedel som används för onormal hjärtrytm såsom kinidin, sotalol och amiodaron, läkemedel som används mot allergier (antihistaminer), antidepressiva medel såsom amitriptylin och läkemedel för psykiska störningar (antipsykotiska läkemedel), antibiotika inklusive följande typer: makrolider, fluorokinoloner eller imidazol och andra läkemedel för Cushings sjukdom (pasireotid, ketokonazol)
- teofyllin (används mot andningsproblem) eller tizanidin (används för behandling av muskelsmärter och muskelkramp).

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska inte användas under graviditet eller amning, såvida inte läkare har rekommenderat dig att göra det. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Preventivmedel

Kvinnor som kan bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst en vecka efter den sista dosen. Innan du börjar ta Isturisa ska du fråga läkaren om du behöver använda preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel och trötthet kan förekomma under behandling med Isturisa. Kör inte några fordon och använd inte maskiner om du får dessa symtom.

Isturisa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill

”natriumfritt”.

3. Hur du tar Isturisa

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga startdosen är två 1 mg tabletter två gånger dagligen (omkring var 12:e timme). Patienter med asiatiskt ursprung och patienter med leversjukdom kan behöva en lägre startdos (en 1 mg tablett två gånger dagligen).

Läkaren kan ändra dosen efter att du har börjat med behandlingen. Det beror på hur du svarar på behandlingen. Den högsta dos som rekommenderas är 30 mg två gånger dagligen.

Isturisa-tabletterna tas via munnen och kan tas med eller utan mat.

Om du har tagit för mycket Isturisa

Om du har tagit mer Isturisa än du ska och du inte mår bra (t.ex. känner dig svag, ostadig, trött eller illamående eller om du måste kräkas) eller om någon annan av misstag har tagit ditt läkemedel, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för att få råd. Medicinsk behandling kan behövas.

Om du har glömt att ta Isturisa

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Vänta i stället tills det är dags för nästa dos och ta den på den planerade tiden.

Om du slutar att ta Isturisa

Sluta inte ta Isturisa om inte läkaren säger åt dig att göra det. Om du slutar ta Isturisa kan dina symtom komma tillbaka.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Var särskilt uppmärksam på följande:

- Tala omedelbart om för läkaren om du får en hjärtsjukdom eller en rubbning av hjärtrytmen, t.ex. snabba och oregelbundna hjärtslag, även när du är i vila, hjärklappning, tillfällig medvetlöshet eller svimning (kan vara tecken på så kallad QT-förlängning, en biverkning som kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)).
- Tala omedelbart om för läkaren om du får två eller flera av följande symtom: svaghet, ostadighet, trötthet, aptitlöshet, illamående och kräkningar. Detta kan tyda på binjuresvikt (låga kortisolnivåer) en biverkning som kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer. Binjuresvikt kan uppkomma om Isturisa leder till en alltför kraftig minskning av mängden kortisol. Det är mer troligt att det inträffar under perioder med ökad stress. Läkaren rättar till detta genom att använda ett hormonpreparat eller genom att ändra dosen av Isturisa.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- låga kortisolnivåer (binjureinsufficiens)
- kräkningar
- illamående
- diarré
- magsmärtor
- trötthet
- vätskeansamling som leder till svullnad (ödem), särskilt kring fotlederna
- onormala värden på blodprover (hög testosteronnivåer, hög nivå adrenokortikotrop hormon;

- ACTH, låg kaliumnivå)
- minskad aptit
- yrsel
- snabba hjärtslag (takykardi)
- myalgi (muskelvärk)
- artralgi (ledvärk)
- huvudvärk
- hudutslag
- lågt blodtryck (hypotoni)
- kraftig hårväxt i ansiktet eller på kroppen (hirsutism)
- acne.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- allmän sjukdomskänsla
- onormala resultat på leverprover
- svimning
- avvikelser i hjärtats elektriska aktivitet som påverkar hjärtats rytm.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Isturisa ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är osilodrostat. Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg osilodrostat, 5 mg osilodrostat eller 10 mg osilodrostat.
- Övriga innehållsämnen är
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, mannitol, kroskarmellosnatrium (se avsnitt 2 "Isturisa innehåller natrium"), magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.
 - Dragering: hypromellos, titandioxid (E171), järnoxider (E172, se nedan, makrogol och talk.
 - Isturisa 1 mg filmdragerade tabletter innehåller gul järnoxid och röd järnoxid.
 - Isturisa 5 mg filmdragerade tabletter innehåller gul järnoxid.
 - Isturisa 10 mg filmdragerade tabletter innehåller gul järnoxid, röd järnoxid och svart järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Isturisa finns i förpackning innehållande 60 filmdragerade tabletter.

1 mg-tabletterna är ljus gula, runda, utan skåra och märkta med "1" på ena sidan. Ungefärlig diameter är 6,1 mm.

5 mg-tabletterna är gula, runda, utan skåra och märkta med "5" på ena sidan. Ungefärlig diameter är 7,1 mm.

10 mg-tabletterna är ljus orangebruna, runda, utan skåra och märkta med "10" på ena sidan. Ungefärlig diameter är 9.1 mm.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<https://www.ema.europa.eu>