Isturisa®
(osilodrostat)

RECORDATI RARE DISEASES GROUP
Focused on the Few™

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isturisa 1 mg compresse rivestite con film Isturisa 5 mg compresse rivestite con film Isturisa 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Isturisa 1 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene osilodrostat fosfato equivalente a 1 mg di osilodrostat.
Isturisa 5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene osilodrostat fosfato equivalente a 5 mg di osilodrostat.
Isturisa 10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene osilodrostat fosfato equivalente a 10 mg di osilodrostat.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). Isturisa 1 mg compresse rivestite con film
Compresse rotonde, biconvesse, con bordi smussati, di colore giallo chiaro, con impresso "Y1" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di circa 6,1 mm di diametro.
Isturisa 5 mg compresse rivestite con film
Compresse rotonde, biconvesse, con bordi smussati, di colore giallo, con impresso "Y2" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di circa 7,1 mm di diametro.
Isturisa 10 mg compresse rivestite con film
Compresse rotonde, biconvesse, con bordi smussati, di colore bruno-arancio chiaro, con impresso "Y1" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di circa 9,1 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Isturisa è indicato per il trattamento della sindrome di Cushing endogena negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici esperti in endocrinologia o medicina interna con accesso a strutture idonee per il monitoraggio delle risposte biochimiche, dal momento che la dose deve essere aggiustata in modo da soddisfare le esigenze terapeutiche del paziente, in base alla normalizzazione dei livelli di cortisolo.

Posologia
La dose iniziale raccomandata è di 2 mg di osilodrostat due volte al giorno. Per i pazienti di origine asiatica, si raccomanda una dose iniziale, ridotta, di 1 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).

La dose può essere gradualmente titolata (inizialmente con incrementi di dose di 1 o 2 mg) in base alla risposta e alla tollerabilità individuali allo scopo di raggiungere livelli di cortisolo nella norma. Si raccomanda di effettuare controlli dei livelli di cortisolo (per esempio, cortisolo libero urinario delle 24 ore, cortisolo sierico/plasmatico) ogni 1-2 settimane fino a quando venga mantenuta una risposta clinica adeguata. Successivamente, si può prendere in considerazione un monitoraggio meno frequente, come clinicamente indicato, a meno che non vi siano ragioni per eseguire un monitoraggio aggiuntivo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Gli aumenti della dose non devono essere effettuati ad intervalli inferiori alle 1-2 settimane e devono essere guidati dai risultati delle valutazioni di cortisolo e dalla risposta clinica individuale.
La dose di osilodrostat deve essere ridotta o il trattamento deve essere interrotto temporaneamente nel caso in cui i livelli di cortisolo risultino al di sotto del limite inferiore di normalità o in caso di rapido calo dei livelli di cortisolo verso la parte bassa dell'intervallo di normalità o se il paziente manifesta segni o sintomi suggestivi di ipocortisolismo (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Isturisa può essere ripreso a una dose più bassa dopo la risoluzione dei sintomi, a condizione che i livelli di cortisolo siano superiori al limite inferiore della norma in assenza di terapia sostitutiva con glucocorticoidi. La gestione anche di altre sospette reazioni avverse in qualsiasi momento nel corso del trattamento può richiedere una temporanea riduzione della dose o una temporanea interruzione del trattamento.
Negli studi clinici, la dose di mantenimento usuale variava tra 2 e 7 mg due volte al giorno. La dose massima raccomandata di Isturisa è di 30 mg due volte al giorno.
In caso di mancata assunzione di una dose, il paziente deve assumere la dose prescritta al successivo orario programmato; la dose successiva non deve essere raddoppiata.

Anziani (65 o più anni di età)
Non vi sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti di 65 o più anni di età. Comunque, i dati sull'utilizzo di osilodrostat in questa popolazione sono limitati e Isturisa deve pertanto essere usato con cautela in questa fascia di età.

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cortisolo libero urinario (CLU) devono essere interpretati con cautela nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa, a causa della ridotta escrezione di CLU. In tali pazienti, si devono prendere in considerazione metodi alternativi per il monitoraggio dei livelli di cortisolo.

Compromissione epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A). Per i pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), la dose iniziale raccomandata è di 1 mg due volte al giorno. Per i pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), la dose iniziale raccomandata è di 1 mg una volta al giorno la sera, con aumento graduale della dose fino a 1 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).
I dati sull'uso in pazienti con compromissione epatica sono limitati. Durante la fase di aggiustamento della dose, nei pazienti con compromissione epatica può essere richiesto un monitoraggio più frequente della funzione surrenalica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Isturisa nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Uso orale.
Isturisa può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipocortisolismo
L'inibizione della sintesi del cortisolo da parte di osilodrostat ha condotto a eventi correlati all'ipocortisolismo come sindrome da sospensione di cortisolo (riduzione sintomatica dei livelli di cortisolo, ma ancora sopra il limite inferiore dell'intervallo di normalità) e insufficienza surrenalica (livelli di cortisolo al di sotto dell'intervallo di normalità).
I livelli di cortisolo devono essere monitorati a intervalli regolari (vedere paragrafo 4.2), dato che eventuali eventi correlati all'ipocortisolismo possono manifestarsi in qualsiasi momento nel corso del trattamento. È raccomandato un monitoraggio aggiuntivo specialmente durante condizioni di aumentata richiesta di cortisolo come stress fisico o psicologico, o durante modifiche di farmaci concomitanti che possono influenzare l'esposizione a osilodrostat (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di adottare metodiche di laboratorio che non presentino una significativa reattività crociata con precursori del cortisolo come l'11-deossicortisolo, che può aumentare nel corso del trattamento con osilodrostat.
I pazienti devono essere messi al corrente dei segni e dei sintomi associati all'ipocortisolismo (per esempio nausea, vomito, affaticamento, dolore addominale, perdita di appetito e capogiro).
I pazienti sintomatici devono essere monitorati per verificare l'eventuale insorgenza di ipotensione, iponatriemia, iperkaliemia e/o ipoglicemia. In caso di sospetto ipocortisolismo, si deve procedere alla misurazione dei livelli di cortisolo e prendere eventualmente in considerazione una temporanea riduzione della dose o una temporanea interruzione di osilodrostat. Se necessario, deve essere iniziata terapia sostitutiva con corticosteroidi. Isturisa può essere ripreso dopo la risoluzione dei sintomi a una dose più bassa purché i livelli di cortisolo risultino al di sopra del limite inferiore di normalità in assenza di terapia sostitutiva con glucocorticoidi.

Prolungamento dell'intervallo QTc
In un approfondito studio sul QT, osilodrostat è stato associato ad un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT (incremento massimo medio stimato dell'intervallo QTcF di +5,3 ms alla dose massima raccomandata di 30 mg) che può causare aritmie cardiache (vedere paragrafo 5.1). Reazioni avverse da prolungamento del QT e risultati ECG clinicamente rilevanti sono stati riportati in studi clinici.
Si deve eseguire un ECG prima dell'inizio del trattamento con Isturisa, entro una settimana dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, come clinicamente indicato. Se l'intervallo QTc supera i 480 ms prima del trattamento o in corso di trattamento, si raccomanda un consulto cardiologico. Può essere necessaria una riduzione temporanea della dose o una temporanea interruzione del trattamento.

Qualsiasi ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia deve essere corretta prima della somministrazione di Isturisa e i livelli degli elettroliti devono essere monitorati periodicamente durante la terapia.
Isturisa deve essere usato con cautela e il profilo beneficio-rischio deve essere attentamente valutato nei pazienti con fattori di rischio per prolungamento del QT come:
- sindrome congenita del QT lungo,
- malattia cardiovascolare importante (incluse insufficienza cardiaca congestizia, recente infarto del miocardio, angina instabile, tachicardia ventricolare sostenuta, blocco atrioventricolare di alto grado e bradiaritmie clinicamente significative), e concomitante assunzione di medicinali con nota capacità di prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).
Se Isturisa è utilizzato in pazienti con questi fattori di rischio, si raccomanda un più frequente monitoraggio dell'ECG.

Crescita del tumore corticotropo
L'interruzione del trattamento con osilodrostat deve essere presa in considerazione nei pazienti che sviluppano l'invasività del tumore corticotropo verificata con RM durante il trattamento.
Uso concomitante di inibitori e induttori enzimatici forti
Si consiglia cautela e un monitoraggio più stretto quando, durante il trattamento con osilodrostat, viene introdotta o sospesa la co-somministrazione di farmaci che inibiscono o inducono fortemente più enzimi (vedere paragrafo 4.5), poiché questi possono influenzare l'esposizione a osilodrostat e aumentare il rischio di eventi avversi (a causa di un potenziale aumento dell'esposizione) o una riduzione dell'efficacia (a causa di una potenziale riduzione dell'esposizione).

Donne in età fertile
Isturisa può provocare danni al feto. Nelle donne in età fertile si deve verificare l'eventuale stato di gravidanza prima dell'inizio della terapia con Isturisa e si devono informare le pazienti sui potenziali rischi per il feto e sulla necessità di adottare efficaci misure contraccettive nel corso del trattamento e per almeno una settimana successivamente all'interruzione dello stesso (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziali interazioni farmacodinamiche
La somministrazione concomitante di osilodrostat con altre terapie note per influenzare l'intervallo QT può portare a un prolungamento dell'intervallo QT in pazienti con noti disturbi del ritmo cardiaco (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). È necessario considerare un periodo di washout quando si passa da altri medicinali noti per influenzare l'intervallo QT, come pasireotide o ketoconazolo.
Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di osilodrostat
Il potenziale di interazioni clinicamente rilevanti farmaco-farmaco con medicinali co-somministrati che inibiscono trasportatori o un singolo enzima (CYP o UGT) è basso (vedere paragrafo 5.2).

Inibitori enzimatici potenti
Si raccomanda cautela nel caso in cui medicinali co-somministrati che inibiscono fortemente più enzimi vengano introdotti o sospesi durante il trattamento con osilodrostat (vedere paragrafo 4.4).

Induttori enzimatici potenti
Si raccomanda cautela nel caso in cui medicinali co-somministrati che inducono fortemente più enzimi (esempio rifampicina) vengano introdotti o sospesi durante il trattamento con osilodrostat (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di osilodrostat sulla farmacocinetica di altri medicinali
Poiché osilodrostat e il suo principale metabolita M34,5 possono inibire e/o indurre più enzimi e trasportatori, si consiglia cautela generale quando osilodrostat viene co-somministrato con farmaci substrati di enzimi o trasportatori sensibili a osilodrostat e M34,5, con un indice terapeutico ristretto. I dati di interazione disponibili sono riepilogati di seguito (vedere anche la sezione 5.2).
Studi clinici

In uno studio su volontari sani (n=20) usando una singola dose di 50 mg di osilodrostat e un cocktail di farmaci sonda, l'osilodrostat è risultato essere un lieve inibitore del CYP2D6 e del CYP3A4/5, un inibitore da lieve a moderato del CYP2C19 e un moderato inibitore del CYP1A2.
CYP2D6 – rapporto medio geometrico AUC di 1,5 per destrometorfano (substrato del CYP2D6) quando somministrato con osilodrostat rispetto a quando somministrato da solo.
CYP3A4 – rapporto medio geometrico AUC di 1,5 per midazolam (substrato del CYP3A4) quando somministrato con osilodrostat rispetto a quando somministrato da solo.
CYP2C19 – rapporto geometrico medio AUC di 1,9 per omeprazolo (substrato del CYP2C19) quando somministrato con osilodrostat rispetto a quando somministrato da solo. Tuttavia, è stato osservato un segnale in vitro di inibizione dipendente dal tempo, quindi le conseguenze a seguito di dosi ripetute non sono chiare. Osilodrostat deve essere usato con cautela quando è co-somministrato con substrati sensibili del CYP2C19 con un indice terapeutico ristretto.
CYP1A2 – rapporto geometrico medio AUC di 2,5 per caffeina (substrato del CYP1A2) quando somministrato con osilodrostat rispetto a quando somministrato da solo. Tuttavia, è stato osservato un segnale in vitro dell'induzione del CYP1A2, quindi le conseguenze a seguito di dosi ripetute non sono chiare. Osilodrostat deve essere usato con cautela quando è co- somministrato con substrati sensibili del CYP1A2 con un indice terapeutico ristretto come teofillina e tizanidina.
In uno studio in volontari sani (n=24), osilodrostat (30 mg due volte al giorno per 7 giorni prima della somministrazione concomitante con un contraccettivo orale combinato contenente 0,03 mg di etinilestradiolo e 0,15 mg di levonorgestrel e proseguito per altri 5 giorni) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'AUC e Cmax dell'etinilestradiolo (rapporti della media geometrica: 1,03 e 0,88, rispettivamente) e l'AUC di levonorgestrel (rapporto della media geometrica: 1,02). La Cmax di levonorgestrel è scesa leggermente al di fuori dell'intervallo di accettazione della bioequivalenza (rapporto della media geometrica: 0,86; 90% intervallo di confidenza: 0,737-1,00). Gli effetti di un periodo di induzione più lungo e di un'interazione con altri contraccettivi ormonali non sono stati studiati (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.6).

Dati in vitro
I dati in vitro per osilodrostat e il suo principale metabolita M34,5 suggeriscono una capacità sia di inibizione che di induzione per CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5, una capacità di inibizione tempo-dipendente di CYP2C19, e una capacità di inibizione di CYPE1 e UGT1A1. Non si può escludere che l'osilodrostat possa avere effetto sull'esposizione a substrati sensibili a questi enzimi.

I dati in vitro per osilodrostat e il suo principale metabolita M34,5 suggeriscono una capacità di inibizione per OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 and MATE1. Non si può escludere che osilodrostat possa avere un effetto sull'esposizione a substrati sensibili di questi trasportatori.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile
Sulla base dei dati preclinici, osilodrostat può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza. Nelle donne in età fertile si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo interruzione dello stesso. Se si usano contraccettivi ormonali diversi dalla combinazione etinilestradiolo e levonorgestrel per via orale, si raccomanda un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza
I dati relativi all'uso di osilodrostat in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Isturisa non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento
Non è noto se osilodrostat o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Isturisa e per almeno una settimana dopo il termine del trattamento.

Fertilità
Non sono disponibili dati sugli effetti di osilodrostat sulla fertilità umana. Gli studi su animali hanno evidenziato effetti sul ciclo mestruale ed una riduzione della fertilità femminile nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Isturisa può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere messi in guardia sulla possibile insorgenza di capogiro e affaticamento (vedere paragrafo 4.8) e sconsigliati dal guidare veicoli o usare macchinari se tali sintomi si manifestano.

4.8 Effetti indesiderati
Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequenti segnalate nel corso dello studio registrativo di fase III condotto con osilodrostat sono state insufficienza surrenalica (51%), affaticamento (44%), edema (21%), vomito (22%), nausea (42%) e cefalea (34%).

La reazione avversa più grave associata all'uso di osilodrostat è l'insufficienza surrenalica (vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.4).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco (Tabella 1) sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi di MedDRA. All'interno di ogni classe per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la corrispondente categoria di frequenza relativa alle singole reazioni avverse al farmaco si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); rara (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto rara (<1/10.000).

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine preferito*
Patologie endocrine	Molto comune	Insufficienza surrenalica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipokaliemia, diminuzione dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro, cefalea
	Comune	Sincope
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, nausea, diarrea, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Irsutismo**, acne**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento, edema
	Comune	Malessere
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento del testosterone ematico**, aumento della corticotropina ematica
	Comune	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, incremento delle transaminasi

* Alcuni termini denotano il raggruppamento di due o più termini preferiti MedDRA ritenuti simili dal punto di vista clinico. Il termine "insufficienza surrenalica" comprende i termini "carenza di glucocorticoidi", "insufficienza acuta della corteccia surrenale", "sindrome da sospensione di steroidi", "riduzione del cortisolo libero urinario", "riduzione del cortisolo".

** Frequenza "molto comune" in pazienti di sesso femminile.

Descrizione di alcune reazioni avverse

L'inibizione del CYP11B1 da parte di osilodrostat è associata a un accumulo di precursori degli steroidi surrenalici e ad un aumento dei livelli di testosterone. In uno studio clinico condotto con osilodrostat, i livelli medi di testosterone in pazienti di sesso femminile sono aumentati da valori alto- normali al basale a valori al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità. I valori sono rientrati nell'intervallo di normalità quando il trattamento è stato interrotto. In un sottogruppo di pazienti l'incremento del testosterone è risultato associato a casi da lievi a moderati di irsutismo o acne.

Valori di ACTH al di sopra di 10 volte il limite superiore di normalità sono stati osservati in alcuni pazienti con sindrome di Cushing trattati con osilodrostat negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1) e possono essere associati a valori di cortisolo al di sotto del limite inferiore di normalità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Il sovradosaggio può provocare ipocortisolismo severo. Segni e sintomi suggestivi di ipocortisolismo possono includere nausea, vomito, affaticamento, pressione arteriosa bassa, dolore addominale, perdita di appetito, capogiro e sincope.
In caso di sospetto sovraddosaggio, si deve interrompere Isturisa, controllare i livelli di cortisolo e iniziare terapia sostitutiva corticosteroidea, se necessaria. Può essere necessario uno stretto monitoraggio, ivi incluso quello dell'intervallo QT, della pressione arteriosa, della glicemia, del bilancio di fluidi ed elettroliti, finché le condizioni del paziente non risultino stabili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: anticorticosteroidi, codice ATC: H02CA02 Meccanismo d'azione
Osilodrostat è un inibitore della sintesi del cortisolo. Inibisce potentemente l'11β-idrossilasi (CYP11B1), l'enzima responsabile dell'ultimo stadio della biosintesi del cortisolo nelle ghiandole surrenali.
L'inibizione del CYP11B1 è associata ad un accumulo di precursori, tra cui l'11-deossicortisolo, e ad un'accelerazione della biosintesi surrenalica, ivi inclusa quella di androgeni. Nella malattia di Cushing, il calo della concentrazione plasmatica di cortisolo stimola anche la secrezione di ACTH attraverso un meccanismo di feedback che accelera la biosintesi di steroidi (vedere paragrafo 4.8).

Effetti farmacodinamici
In uno studio sull'intervallo QT (n=86 volontari sani di sesso maschile e femminile) condotto con osilodrostat, la differenza massima nella durata dell'intervallo QTcF rispetto al placebo è stata di 1,73 ms (90% IC: 0,15 - 3,31) al dosaggio di 10 mg e di 25,38 ms (90% IC: 23,53 - 27,22) ad una dose sovraterapeutica di 150 mg. Sulla base dell'interpolazione di tali risultati, si stima che il prolungamento massimo medio alla dose massima raccomandata di 30 mg sia di +5,3 ms.

Efficacia e sicurezza clinica
L'efficacia e la sicurezza di osilodrostat nei pazienti con malattia di Cushing sono state valutate nel quadro di uno studio prospettico di fase III (studio C2301) condotto secondo un disegno di sospensione randomizzata. Lo studio prevedeva un periodo in aperto di 26 settimane di trattamento con osilodrostat in braccio singolo seguito da un periodo di 8 settimane di sospensione randomizzata, nel corso del quale i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere osilodrostat o un placebo, e da un successivo periodo in aperto di trattamento con osilodrostat.

Tra i criteri di inclusione nello studio figuravano la presenza di malattia di Cushing (con conferma dell'origine ipofisaria dell'eccesso di ormone adrenocorticotropo) e di un valore medio di cortisolo libero urinario (mCLU, sulla base di tre raccolte di urina delle 24 ore) di 1,5 volte superiore al limite superiore di normalità (ULN) allo screening.
In totale i pazienti adulti inclusi nello studio sono stati 137. La loro età media era di 41,2 anni; la maggioranza dei pazienti era di sesso femminile (77%). Sette pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni. Fra i trattamenti pregressi figuravano la chirurgia ipofisaria nell'88% dei pazienti e precedente terapia medica nel 75% dei pazienti. I livelli medi e mediani di mCLU al basale sono risultati di 1006,0 nmol/24 h e 476,4 nmol/24 h, rispettivamente (ULN: 138 nmol/24 h). Tra le comorbilità al basale figuravano ipertensione (67,9% dei pazienti), obesità (29,9%), diabete mellito (21,9%) ed osteoporosi (27,7%).
Ai pazienti è stata somministrata una dose iniziale di 2 mg di osilodrostat due volte al giorno, dose che poteva essere aumentata gradualmente a seconda della risposta individuale e della tollerabilità nel corso di un periodo iniziale di 12 settimane. I pazienti per i quali non era stato eseguito alcun incremento della dose nel corso delle successive 12 settimane e con un mCLU ≤ ULN alla settimana 24 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 alla settimana 26 a ricevere osilodrostat o placebo per 8 settimane (periodo di sospensione randomizzata in doppio cieco), seguito da un periodo di trattamento in aperto con osilodrostat per la residua durata dello studio. Alla settimana 26, 71 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a continuare a ricevere osilodrostat (n=36) o a ricevere il placebo (n=35). I pazienti non idonei alla randomizzazione alla settimana 24 (n=47) hanno proseguito il trattamento in aperto con osilodrostat.

L'obiettivo primario era di confrontare la percentuale di "responder completi" alla settimana 34 (termine del periodo di sospensione randomizzata di 8 settimane) tra i pazienti randomizzati a proseguire il trattamento attivo o il placebo. Per quanto riguarda l'endpoint primario, per risposta completa si è definito il riscontro di un valore mCLU ≤ ULN alla settimana 34. I pazienti la cui dose era stata aumentata nel corso del periodo di sospensione randomizzata o che avevano sospeso il trattamento randomizzato sono stati considerati "non responder". L'endpoint secondario chiave era costituito dal tasso di risposta completa alla settimana 24. I pazienti la cui dose era stata aumentata tra le settimane 12 e 24 e quelli per i quali non risultava disponibile una valutazione valida dell'mCLU alla settimana 24 sono stati considerati "non responder" per l'endpoint secondario chiave.

Lo studio ha raggiunto il proprio endpoint primario ed il proprio endpoint secondario chiave (Tabella 2).

I livelli mediani di mCLU sono scesi a 62,5 nmol/24 h (variazione del -84,1% dal basale, n=125) alla settimana 12, a 75,5 nmol/24 h (-82,3%, n=125) alla settimana 24 e a 63,3 nmol/24 h (-87,9%, n=108) alla settimana 48.

Tabella 2 Risultati chiave: studio di fase III su pazienti con malattia di Cushing (studio C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Endpoint primario: proporzione di "*responder*" al termine del periodo di sospensione randomizzata (settimana 34) n (%) (95% IC)	31 (86,1) (70,5 , 95,3)	10 (29,4) (15,1 , 47,5)	
Differenze nel tasso di risposta (rapporto di probabilità): osilodrostat vs. placebo	13,7 (3,7 , 53,4) Valore p a due code <0,001		
Endpoint secondari			**Tutti i pazienti N=137**
Endpoint secondario chiave: proporzione di pazienti con mCLU ≤ ULN alla settimana 24 e nessun incremento di dose dopo la settimana 12 (95% IC)			72 (52,6%) (43,9 , 61,1)
Tasso di risposta completa mCLU (mCLU ≤ ULN) alla settimana 48			91 (66,4%) (57,9 , 74,3)
Valore mCLU mediano e variazione percentuale alla settimana 48			63,3 nmol/24 h (-87,9%)
mCLU: cortisolo libero urinario medio; ULN: limite superiore di normalità; IC: intervallo di confidenza; risposta: mCLU ≤ ULN.			

Sono stati osservati miglioramenti nei parametri cardiovascolari e metabolici (Tabella 3) e l'85,6% dei pazienti, per i quali erano disponibili le valutazioni, ha evidenziato un miglioramento in almeno una delle manifestazioni fisiche della malattia di Cushing alla settimana 48.

Tabella 3 Parametri cardiovascolari e metabolici

	Basale	Settimana 24	Settimana 48
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Peso corporeo (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Circonferenza vita (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Il trattamento con osilodrostat ha determinato anche un miglioramento negli esiti riferiti dai pazienti. Sono stati osservati miglioramenti rispetto al basale al di sopra della differenza minima significativa (DMS) stabilita nei punteggi relativi alla scala di valutazione della qualità di vita (Cushing's QoL) (punteggio totale, sotto-scala "problemi fisici" e sotto-scala "problematiche psico-sociali"), al questionario "EQ-5D Utility" ed alla scala di autovalutazione della depressione BDI-II. Il punteggio totale medio relativo alla scala "Cushing QoL" ha fatto registrare un miglioramento dai 42,2 punti rilevati al basale ai 58,3 (+14,1; variazione del +52,4% rispetto al basale) rilevati alla settimana 48.

L'efficacia di osilodrostat è stata valutata anche nello studio C1201 condotto su nove pazienti adulti giapponesi con sindrome di Cushing di origine non ipofisaria. Lo studio, nel quale sono stati inclusi pazienti con adenoma surrenalico (n=5), sindrome da secrezione ectopica di corticotropina (n=3) e iperplasia surrenalica macronodulareACTH-indipendente (n=1), prevedeva un periodo di aggiustamento della dose di 12 settimane (dose iniziale 2 mg due volte al giorno), un periodo di mantenimento di 36 settimane ed un periodo facoltativo di estensione a lungo termine. Alla

settimana 12 (endpoint primario), è stata osservata una risposta completa (mCLU ≤ ULN) in 6 pazienti (66,7%) mentre è stata riscontrata una risposta parziale (diminuzione dell'mCLU di almeno

il 50%) in un ulteriore paziente (11,1%). La dose mediana utilizzata nello studio è stata di 2,6 mg/die (intervallo 1,3-7,5 mg/die). La durata media del trattamento in questo studio era di 24 settimane, e l'esposizione a lungo termine era limitata.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Isturisa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'iperfunzione corticosurrenalica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Osilodrostat è un composto altamente solubile e permeabile (classe BCS 1). È assorbito rapidamente (tmax~1 h) e l'assorbimento orale nell'uomo si ipotizza essere pressoché completo. Lo stato stazionario viene raggiunto entro il giorno 2.

La somministrazione concomitante al cibo non ha influito sull'assorbimento in misura clinicamente significativa. In uno studio condotto su volontari sani, (n=20), la somministrazione di una dose singola di osilodrostat da 30 mg insieme ad un pasto ad elevato tenore di grassi ha prodotto una modesta riduzione di AUC e Cmax dell'11% e del 21%, rispettivamente, e il tmax mediano è stato ritardato da 1 a 2,5 ore.

Negli studi clinici, non è stato osservato un accumulo clinicamente rilevante. Per l'intervallo di dosi da 2 a 30 mg è stato stimato un rapporto di accumulo di 1,3.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione mediano (Vz/F) di osilodrostat è di circa 100 litri. Il legame alle proteine di osilodrostat e del suo maggiore metabolita M34,5 è basso (meno del 40%) e indipendente dalla concentrazione. Il rapporto di concentrazione sangue/plasma di osilodrostat è di 0,85. Osilodrostat non è un substrato per i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3. Biotrasformazione

In uno studio ADME condotto su soggetti sani dopo somministrazione di una dose singola da 50 mg di [14C]-osilodrostat, si ritiene che quella metabolica sia la via di clearance più importante per osilodrostat visto che ~80% della dose veniva escreta sotto forma di metaboliti. I tre principali metaboliti nel plasma (M34,5, M16,5 e M24,9) rappresentavano rispettivamente il 51%, il 9% e il 7% della dose. Sia M34,5 che M24,9 hanno una emivita più lunga di osilodrostat per cui si prevede un certo accumulo con un dosaggio di due volte al giorno. La diminuzione del contributo dell'osilodrostat all'AUC della radioattività nel tempo post-dose è risultata coincidere strettamente con un corrispondente aumento del contributo di M34,5.

Nelle urine sono stati caratterizzati tredici metaboliti, dei quali i principali erano tre, M16,5, M22 (un M34,5-glucuronide) e M24,9, rispettivamente con il 17, il 13 e l'11% della dose. La formazione del principale metabolita urinario M16,5 (N-glucuronide diretto) è stata catalizzata da UGT1A4, 2B7 e 2B10. Meno dell'1% della dose è stata escreta come M34,5 (osilodrostat diossigenato) nelle urine, ma il 13% della dose è stata identificata come M22 (M34,5- glucuronide). La formazione di M34,5 non era mediata dal CYP.

Molteplici enzimi del CYP e glucuronosiltransferasi UDP contribuiscono al metabolismo di osilodrostat e nessun singolo enzima contribuisce più del 25% alla clearance totale. I principali enzimi del CYP coinvolti nel metabolismo dell'osilodrostat sono CYP3A4, 2B6 e 2D6. Il contributo

totale del CYP è del 26%, il contributo totale di UGT è del 19% e il metabolismo non-CYP non-UGT mediato ha contribuito a circa il 50% della clearance totale. Inoltre, l'osilodrostat ha mostrato un'elevata permeabilità intrinseca, un basso rapporto di efflusso e un modesto impatto degli inibitori sul rapporto di efflusso in vitro. Ciò suggerisce che il potenziale di interazioni clinicamente rilevanti farmaco- farmaco con medicinali co-somministrati che inibiscono i trasportatori o un singolo enzima del CYP o di UGT è basso.

I dati in vitro indicano che i metaboliti non contribuiscono all'effetto farmacologico dell'osilodrostat. Eliminazione

L'emivita di eliminazione di osilodrostat è di circa 4 ore.

In uno studio ADME, è stato riscontrato che la maggior parte (91%) della dose radioattiva di osilodrostat era eliminata con l'urina mentre solo una ridotta quantità di essa lo era con le feci (1,6% della dose). La bassa percentuale di dose eliminata con l'urina sotto forma di osilodrostat non modificato (5,2%) indica che la via metabolica è la principale via di clearance nell'uomo.

Linearità/Non linearità

L'esposizione (AUCinf e Cmax) è aumentata in modo sovra-proporzionale alla dose nell'intervallo della dose terapeutica.

Interazioni farmaco-farmaco (vedere paragrafo 4.5)

Dati in vitro indicano che osilodrostat e il suo maggiore metabolita M34,5 non inibiscono i seguenti enzimi e trasportatori a concentrazioni clinicamente rilevanti: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 e MATE2-K. Poiché l'esposizione di M34,5 non è stata ancora determinata dopo dosi ripetute, la rilevanza clinica dei risultati dell'interazione farmacologica in vitro per M34,5 non è nota.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

In uno studio di fase I condotto su 33 soggetti con vari gradi di funzionalità epatica utilizzando una dose singola da 30 mg di osilodrostat, la AUCinf è risultata 1,4 e 2,7 volte superiore rispettivamente nelle coorti di pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) e severa (Child-Pugh C). Il Cmax è risultato del 15 e 20% più basso nelle coorti con compromissione epatica moderata e severa. L'emivita terminale è salita a 9,3 ore e 19,5 ore nelle coorti con compromissione epatica moderata e severa. La presenza di una compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) non ha influito sull'esposizione in modo significativo. La velocità di assorbimento non è influenzata dal grado di compromissione epatica.

Compromissione renale

In uno studio di fase I condotto su 15 soggetti con vari gradi di funzionalità renale utilizzando una dose singola da 30 mg di osilodrostat, l'esposizione sistemica risultava comparabile in soggetti con compromissione renale severa, insufficienza renale allo stadio terminale e normale funzionalità renale.

Razza/etnia e peso corporeo

La biodisponibilità relativa è risultata di circa il 20% maggiore nei pazienti asiatici rispetto a quelli di altra etnia. Il peso corporeo non è risultato essere un fattore importante per tale differenza.

Età e genere

L'età e il genere non hanno avuto effetti significativi sull'esposizione a osilodrostat negli adulti. Il numero di pazienti anziani negli studi clinici era limitato (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose ripetuta

In studi di tossicità a dose ripetuta condotti su topi, ratti e cani, il sistema nervoso centrale, il fegato, gli organi riproduttivi femminili e le ghiandole surrenali sono risultati essere i principali organi bersaglio. La dose senza effetto avverso osservabile (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) relativa agli effetti epatici, surrenalici e sugli organi riproduttivi riscontrato nel quadro degli studi a lungo termine (26 e 39 settimane) è risultata essere almeno quattro volte superiore all'esposizione clinica umana sulla base della AUC. Problemi al sistema nervoso centrale (aggressività, ipersensibilità al tatto e attività aumentata o ridotta) sono stati osservati nel ratto, nel topo e nel cane. Il NOAEL per gli effetti sul sistema nervoso centrale era circa 2 volte Cmax libero umano sulla base delle specie più sensibili.

Cancerogenicità e mutagenicità

I test di genotossicità condotti in vitro su sistemi batterici nonché in vitro e in vivo su sistemi di mammiferi con e senza attivazione metabolica non indicano un rischio rilevante nell'uomo. In una serie di studi di cancerogenicità condotti su ratti e topi, si sono osservate una maggiore incidenza di adenomi/carcinomi epatocellulari (a dosi più basse nei maschi rispetto alle femmine) e modifiche neoplastiche nell'adenoma/carcinoma follicolare tiroideo (solo nei ratti di sesso maschile). I rilievi sono probabilmente specifici per i roditori e non sono ritenuti rilevanti per l'uomo.

Fertilità e tossicità riproduttiva

Gli studi riproduttivi condotti su conigli e ratti hanno evidenziato embriotossicità, fetotossicità (aumento dei riassorbimenti fetali e riduzione della vitalità fetale, diminuzione del peso fetale, malformazioni esterne ed alterazioni viscerali e scheletriche) e teratogenicità alle dosi tossiche per le madri. Il NOAEL è risultato essere 10 volte superiore all'esposizione nell'uomo (AUC) in uno studio sullo sviluppo pre e postnatale e da 8 a 73 volte superiore all'esposizione nell'uomo (AUC) in uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nel ratto. Il NOAEL materno e fetale nello studio sullo sviluppo embrio-fetale nel coniglio era di 0,6 volte l'esposizione umana (AUC).

Tossicità giovanile

I rilievi di studi di tossicità giovanile condotti nel ratto sono risultati ampiamente coerenti con quelli osservati in studi nel ratto adulto. A dosi elevate è stata osservata una ritardata maturazione sessuale senza effetti sulla capacità e sui parametri riproduttivi complessivi dopo un periodo di recupero di

6 settimane. Non si sono osservati effetti sulla crescita delle ossa lunghe o sulle capacità comportamentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina Mannitolo Croscaramellosa sodica Magnesio stearato

Silice colloidale anidra Film di rivestimento

Ipromellosa

Biossido di titanio (E171) Macrogol

Talco

Compressa da 1 mg

Ossido di ferro giallo (E172) Ossido di ferro rosso (E172)

Compressa da 5 mg

Ossido di ferro giallo (E172)

Compressa da 10 mg

Ossido di ferro giallo (E172) Ossido di ferro rosso (E172) Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio da 10 compresse.

Confezioni contenenti 60 compresse (6 blister da 10 compresse).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases Immeuble Le Wilson

70 avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux

France

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Isturisa 1 mg compresse rivestite con film EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg compresse rivestite con film EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg compresse rivestite con film EU/1/19/1407/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti endocrinologo, internista (RRL).

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione denominata classe C (nn) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1407/001 - A.I.C. n. 048442014/E in base 32:1G6BNY - 1 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (ALU/ALU) - 60 compresse: P.P. (IVA inclusa) 3.418,8€

EU/1/19/1407/002 - A.I.C. n. 048442026/E in base 32:1G6BPB - 5 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (ALU/ALU) - 60 compresse: P.P. (IVA inclusa) 13.677,4€

EU/1/19/1407/003 - A.I.C. n. 048442038/E In base 32:1G6BPQ - 10 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (alu/alu) - 60 compresse: P.P. (IVA inclusa) 14.361,6€