

Isturisa



Recordati

Filmdragerad tablett 10 mg

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

Antikortikosteroider

Aktiv substans:

Osilodrostat

ATC-kod:

H02CA02

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Isturisa filmdragerad tablett 1 mg, 5 mg och 10 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-03.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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 Farmakokinetik).

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 Varningar och försiktighet och Interaktioner). 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 Varningar och försiktighet). Isturisa kan återupptas vid en lägre dos efter att symtomen avtagit under förutsättning att kortisolnivåerna ligger ovanför den nedre normalgränsen i frånvaro av glukokortikoidsubstitution. 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.

Ålder (65 år eller 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 Farmakokinetik). 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 Farmakokinetik).

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Oral användning.

Isturisa kan tas med eller utan föda.

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).

Kortisolvärdena ska kontrolleras med jämna mellanrum (se avsnitt Dosering) eftersom händelser relaterade till hypokortisolism kan inträffa när som helst under 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 Interaktioner). Sådana laboratoriemetoder 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, buksmärtor, dålig aptit och yrsel).

Patienter som har symtom ska övervakas avseende hypotoni, hyponatremi, hyperkalemi och/eller hypoglykemi. Om hypokortisolism misstänks ska kortisolvärdena mätas och tillfällig dosminskning eller behandlingsavbrott med osilodrostat ska övervägas. Vid behov ska substitutionsbehandling med kortikosteroider sättas in. Isturisa kan återupptas med lägre dos när symtomen gått tillbaka, under förutsättning att kortisolvärdena 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 Farmakodynamik). Biverkningar såsom QT-förlängning och kliniskt relevanta EKG-fynd har rapporterats i kliniska studier.

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 Interaktioner).

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 Interaktioner) eftersom dessa kan påverka exponeringen för osilodrostat och kan leda till risk för biverkning ar (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 Graviditet).

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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). 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 enskilda CYP- eller UGT-enzym är låg (se avsnitt Farmakokinetik)

Starka enzymhämmare

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

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 Varningar och försiktighet).

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 Farmakokinetik).

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 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 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 Varningar och försiktighet och Graviditet).

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.

Graviditet

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 Interaktioner).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av osilodrostat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Isturisa ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om osilodrostat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. 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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

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 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 läkemedelsbiverkningar från kliniska prövningar

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 vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet, ödem
	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 binjuresteroider 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.

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 Farmakodynamik) 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 överdoser ska behandlingen med Isturisa avbrytas, kortisolnivåerna 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.

Farmakodynamik

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 Biverkningar).

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 endogen 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 genomsnittsålder 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 medelvärde 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. Kompletta respons, som primärt effektmått, definierades som ett mUFC-värde som var $\leq$ ULN vecka 34. Patienter vars dos hade ökat 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 ökat 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 effektmått (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 58,3 vecka 48 (+14,1; +52,4 % 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 adrenokortikotropt hormon (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 (11,0 %) 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 < 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 < 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) (70,5, 95,3)	2 (8,0) (15,1, 47,5)	
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 ≤ 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 Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Osilodrostat är en lättlöslig och mycket permeabel förening (BCS-klass 1). Den absorberas snabbt (t_{max}~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 [¹⁴C] 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 enskilt 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 enskilt 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 Interaktioner)

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 Dosering).

Prekliniska uppgifter

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 hanråttor). Dessa fynd är sannolikt specifika för gnagare och bedöms sakna relevans för människa.

Fertilitets- och reproduktionstoxicitet

I reproduktionsstudier på kanin och råtta sågs embryotoxicitet, fostertoxicitet (ökat antal resorptioner och försämrad livsduglighet hos fostren, lägre fostervikt, externa missbildningar samt visceral 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 råtta. 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 råttor gav i stort sett samma resultat som studier på vuxna råttor. Försenad könsmodnads sågs vid höga doser, utan effekt på total reproduktionsförmåga eller reproduktionsparametrar efter 6 veckors återhämtning. Inga effekter sågs på rörbenens tillväxt eller på beteendet.

Innehåll

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.

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)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

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

60 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

60 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

60 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*