

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isturisa 1 mg comprimidos recubiertos con película
Isturisa 5 mg comprimidos recubiertos con película
Isturisa 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Isturisa 1 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene osilodrostat fosfato equivalente a 1 mg de osilodrostat.

Isturisa 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene osilodrostat fosfato equivalente a 5 mg de osilodrostat.

Isturisa 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene osilodrostat fosfato equivalente a 10 mg de osilodrostat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Isturisa 1 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos de color amarillo claro, redondos, biconvexos, con bordes biselados, no ranurados, con un “1” grabado en una cara. Diámetro aproximado de 6,1 mm.

Isturisa 5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos de color amarillo, redondos, biconvexos, con bordes biselados, no ranurados, con un “5” grabado en una cara. Diámetro aproximado de 7,1 mm.

Isturisa 10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos de color marrón anaranjado claro, redondos, biconvexos, con bordes biselados, no ranurados, con un “10” grabado en una cara. Diámetro aproximado de 9,1 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada. Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional (ver secciones 4.4 y 4.5). Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo (ver sección 4.4). Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día.

La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Isturisa se puede tomar con o sin comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares (ver sección 4.2), puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat (ver sección 4.5). Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat (ver sección 4.5), ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardíaco (ver secciones 4.4 y 5.1). Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja (ver sección 5.2).

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat (ver sección 4.4).

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat (ver sección 4.4).

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación (ver también sección 5.2).

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.
- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.
- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado *in vitro* una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.
- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado *in vitro* una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la C_{max} de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La C_{max} de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales (ver también las secciones 4.4 y 4.6).

Datos in vitro

Los datos *in vitro* de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempo-dependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos *in vitro* de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

En base a los datos preclínicos, osilodrostat puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar un test de embarazo en mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos una semana tras finalizar el tratamiento. Si se utilizan anticonceptivos hormonales diferentes de la combinación oral de etinilestradiol y levonorgestrel, se recomienda un método barrera de anticoncepción adicional (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de osilodrostat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar Isturisa durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si osilodrostat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Isturisa y durante al menos una semana tras el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de información sobre el efecto de osilodrostat sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales han mostrado efectos sobre el ciclo menstrual y una reducción de la fertilidad femenina en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Isturisa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareo y fatiga (ver sección 4.8) y se debe advertir que no deben conducir o utilizar máquinas si aparecen estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal (ver también las secciones 4.2 y 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia Artralgia
	Muy frecuentes	Fatiga, edema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Malestar
	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
	* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.	
** Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos (ver sección 5.1) y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede provocar un hipocortisolismo grave. Los signos y síntomas indicadores de hipocortisolismo pueden incluir náuseas, vómitos, fatiga, presión arterial baja, dolor abdominal, pérdida de apetito, mareo y síncope.

En caso de sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Isturisa, controlar los niveles de cortisol y, en caso necesario, iniciar el tratamiento con corticosteroides. Puede ser necesario un estricto seguimiento incluyendo control del intervalo QT, presión arterial, glucosa, fluidos y equilibrio electrolítico hasta que la condición del paciente sea estable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticorticosteroides, código ATC: H02CA02

Mecanismo de acción

Osilodrostat es un inhibidor de la síntesis de cortisol. Inhibe de forma potente el 11 β -hidroxilasa (CYP11B1), enzima responsable de la etapa final de la biosíntesis de cortisol en la glándula suprarrenal.

La inhibición de CYP11B1 se asoció con la acumulación de precursores como 11-desoxicortisol y la aceleración de la biosíntesis suprarrenal incluyendo andrógenos. En la enfermedad de Cushing, el descenso en la concentración plasmática de cortisol también estimula la secreción de ACTH, mediante el mecanismo de feedback que acelera la biosíntesis de esteroides (ver sección 4.8).

Efectos farmacodinámicos

En un ensayo completo de QT con osilodrostat (n=86 voluntarios sanos, hombres y mujeres), las diferencias máximas en la duración del intervalo QTcF fueron 1,73 ms (IC 90%: 0,15, 3,31) a la dosis de 10 mg y 25,38 ms (IC 90%: 23,53, 27,22) a la dosis supratrapéutica de 150 mg. En base a la interpolación de estos resultados, la prolongación máxima media a la dosis más alta recomendada de 30 mg se estima que es +5,3 ms.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de osilodrostat en pacientes con enfermedad de Cushing en un ensayo fase III prospectivo (ensayo C2301) que utilizó un diseño de retirada aleatorizado. El ensayo consistió en un periodo abierto de 26 semanas de tratamiento con osilodrostat, seguido de un periodo de retirada aleatorizado de 8 semanas en que los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a osilodrostat o a placebo y un periodo subsiguiente abierto con osilodrostat.

El criterio de elección incluyó enfermedad de Cushing (con confirmación del origen pituitario del exceso de hormona adrenocorticotrópica), y un valor de cortisol libre urinario medio (CLUm, a partir de 3 recogidas de orina de 24 horas) superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el momento del inicio.

Se incluyó un total de 137 pacientes adultos. La edad media fue 41,2 años, y la mayoría de pacientes eran mujeres (77%). Siete pacientes tenían 65 años o más. El tratamiento previo incluyó cirugía de la hipófisis en un 88% de pacientes y tratamiento médico previo en un 75% de pacientes. La media y la mediana de los niveles de CLUm iniciales fueron 1006,0 nmol/24 h y 476,4 nmol/24 h,

respectivamente (LSN: 138 nmol/24 h). Las comorbilidades al inicio incluían hipertensión (67,9% de pacientes), obesidad (29,9%), diabetes mellitus (21,9%) y osteoporosis (27,7%).

Los pacientes recibieron una dosis inicial de 2 mg de osilodrostat dos veces al día y durante un periodo inicial de 12 semanas se pudo ajustar la dosis en base a la respuesta individual y la tolerabilidad. Los pacientes que no tuvieron posteriores incrementos de la dosis durante las siguientes 12 semanas y con un CLUm \leq LSN en la semana 24 se aleatorizaron en una proporción de 1:1 en la semana 26 para recibir o bien osilodrostat o placebo durante 8 semanas (periodo de retirada aleatorizado doble ciego), seguido por una fase abierta con osilodrostat para el resto del estudio. En la semana 26, 71 pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para continuar recibiendo osilodrostat (n=36) o para pasar a placebo (n=35). Los pacientes que no fueron elegibles para aleatorización en la semana 24 (n=47) continuaron con el tratamiento abierto con osilodrostat.

La variable principal fue comparar la proporción de respondedores completos en la semana 34 (el final del periodo de retirada aleatorizado de 8 semanas) entre los pacientes aleatorizados a tratamiento activo continuado y a placebo. Para la variable principal, se definió una respuesta completa como un valor de CLUm \leq LSN en la semana 34. Los pacientes a los que se aumentó la dosis durante el periodo de retirada aleatorizado o que interrumpieron el tratamiento aleatorizado se consideraron como no respondedores. La variable secundaria principal fue la tasa de respuesta completa en la semana 24. Los pacientes con aumentos de dosis entre las semanas 12 y 24 y los pacientes con una evaluación no válida de CLUm en la semana 24 se contaron como no respondedores para la variable secundaria principal.

El estudio alcanzó sus objetivos principal y secundario (Tabla 2).

La mediana de niveles de CLUm disminuyó a 62,5 nmol/24 h (-84,1% cambio desde el inicio, n=125) en la semana 12, a 75,5 nmol/24 h (-82,3%, n=125) en la semana 24 y a 63,3 nmol/24 h (-87,9%, n=108) en la semana 48.

Tabla 2 Resultados principales: Ensayo fase III en pacientes con enfermedad de Cushing (ensayo C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Variable principal: Proporción de respondedores al final de periodo de retirada aleatorizado (semana 34) n (%) (IC 95%)	31 (86,1) (70,5, 95,3)	10 (29,4) (15,1, 47,5)	
Diferencia de tasa de respuesta (odds ratio): osilodrostat frente a placebo	13,7 (3,7, 53,4) Valor de dos lados de p <0,001		
Variables secundarias			Todos los pacientes N=137
Variable secundaria principal: Proporción con CLUm \leq LSN en la semana 24 y sin aumento de dosis después de la semana 12 (IC 95%)			72 (52,6%) (43,9, 61,1)
Tasa de respuesta completa de CLUm (CLUm \leq LSN) en la semana 48			91 (66,4%) (57,9, 74,3)
Mediana del valor de CLUm y cambio porcentual en la semana 48			63,3 nmol/24 h (-87,9%)
CLUm: cortisol libre urinario medio; LSN: límite superior de la normalidad; IC: intervalo de confianza; respuesta: CLUm \leq LSN.			

Se observaron mejorías en los parámetros cardiovasculares y metabólicos (Tabla 3) y un 85,6% de pacientes con evaluaciones disponibles mostraron una mejoría en al menos una característica física de la enfermedad de Cushing a la semana 48.

Tabla 3 Parámetros cardiovasculares y metabólicos

	Inicial	Semana 24	Semana 48
Presión arterial sistólica (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Presión arterial diastólica (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Peso corporal (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Contorno de cintura (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

El tratamiento con osilodrostat también supuso una mejoría en los resultados notificados por el paciente. Se observaron mejorías en la puntuación respecto al valor basal para la diferencia importante mínima (DIM) en la CdV de Cushing (puntuación total, subescala Problemas físicos y subescala temas Psicosociales), índice de utilidad EQ-5D y BDI-II (depresión). La puntuación media total de CdV de Cushing mejoró de 42,2 al inicio a 58,3 (+14,1; +52,4% cambio desde el inicio) en la semana 48.

También se evaluó la eficacia de osilodrostat en el ensayo C1201 en nueve pacientes adultos japoneses con síndrome de Cushing con causa no hipofisaria. El ensayo incluyó pacientes con adenoma de glándulas suprarrenales (n=5), síndrome de corticotropina ectópica (n=3) e hiperplasia suprarrenal macronodular independiente de ACTH (n=1), y consistió en un periodo de ajuste de dosis de 12 semanas (dosis de inicio de 2 mg dos veces al día), un periodo de mantenimiento de 36 semanas y una extensión a largo plazo opcional. A la semana 12 (variable principal) se observó una respuesta completa (CLUm \leq LSN) en 6 pacientes (66,7%) y una respuesta parcial (disminución de CLUm de al menos 50%) en un paciente adicional (11,1%). La mediana de dosis media utilizada en el ensayo fue de 2,6 mg/día (intervalo 1,3-7,5 mg/día). La duración media del tratamiento en este estudio fue de 24 semanas, y la exposición a largo plazo fue limitada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Isturisa en uno o más grupos de la población pediátrica en hiperfunción adrenocortical (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Osilodrostat es un compuesto altamente soluble, altamente permeable (clase 1 de BCS). Se absorbe rápidamente ($t_{max} \sim 1$ h) y se asume que la absorción oral en humanos es casi completa. El estado estacionario se alcanza en el día 2.

La administración conjunta con comida no afectó la absorción de forma clínicamente significativa. En un estudio en voluntarios sanos (n=20), la administración de una dosis única de 30 mg de osilodrostat con una comida de alto contenido graso supuso una reducción ligera de AUC y C_{max} en un 11% y 12% respectivamente y la mediana de t_{max} se retrasó de 1 a 2,5 horas.

En los ensayos clínicos no se observó acumulación clínicamente relevante. Para el rango de dosis de 2 a 30 mg se estimó una proporción de acumulación de 1,3.

Distribución

La mediana del volumen aparente de distribución (V_z/F) de osilodrostat es aproximadamente de 100 litros. La unión a proteínas plasmáticas de osilodrostat y de su principal metabolito M34.5 es baja (menos del 40%) e independiente de la concentración. La proporción de concentración de osilodrostat sangre-plasma es de 0,85.

Osilodrostat no es un sustrato de los transportadores OATP1B1 o OATP1B3.

Biotransformación

En un estudio ADME en individuos sanos después de la administración de una dosis única de 50 mg de [¹⁴C]-osilodrostat, se consideró que la vía de aclaramiento más importante para osilodrostat era el metabolismo puesto que alrededor del 80% de la dosis se excretó como metabolitos. Los tres principales metabolitos en el plasma (M34.5, M16.5 y M24.9) representan el 51%, 9% y 7% de la dosis, respectivamente. Los metabolitos M34.5 y M24.9 tiene vidas medias más largas que osilodrostat y se espera alguna acumulación con una dosificación de dos veces al día. Se detectó que el descenso en la contribución de osilodrostat a la AUC con radioactividad con el tiempo post-dosis coincidió estrechamente con un aumento correspondiente en la contribución de M34.5.

Se caracterizaron trece metabolitos en la orina, siendo los tres principales metabolitos M16.5, M22 (un glucurónido de M34.5) y M24.9, con un 17, 13 y 11% de la dosis respectivamente. La formación del metabolito urinario principal M16.5 (N-glucurónido directo) fue catalizado por UGT1A4, 2B7 y 2B10. Menos del 1% de la dosis se excretó como M34.5 (osilodrostat di-oxigenado) en la orina, pero el 13% de la dosis se identificó como M22 (glucurónido de M34.5). La formación de M34.5 no fue mediada por CYP.

Múltiples enzimas CYP y UDP glucuronosiltransferasas contribuyen al metabolismo de osilodrostat y ningún enzima individual contribuye más del 25% al aclaramiento total. Los principales enzimas CYP implicados en el metabolismo de osilodrostat son CYP3A4, 2B6 y 2D6. La contribución total de CYP es del 26%, la contribución total de UGT es del 19% y el metabolismo mediado por no-CYP no-UGT se vió que contribuye en un ~50% del aclaramiento total. Además, osilodrostat demostró una alta permeabilidad intrínseca, una baja proporción de flujo y un impacto modesto de inhibidores sobre la proporción de flujo *in vitro*. Esto sugiere que la capacidad para interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un único enzima CYP o UGT es baja.

Los datos *in vitro* indican que los metabolitos no contribuyen al efecto farmacológico de osilodrostat.

Eliminación

La vida media de eliminación de osilodrostat es de aproximadamente 4 horas.

En un estudio ADME, la mayoría de la dosis radioactiva de osilodrostat (91%) se eliminó en la orina, con sólo una pequeña cantidad eliminada en las heces (1,6% de la dosis). El bajo porcentaje de la dosis eliminada en orina como osilodrostat inalterado (5,2%) indica que el metabolismo es la vía de aclaramiento más importante en el hombre.

Linealidad/No linealidad

La exposición (AUC_{inf} y C_{max}) aumentó más que de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas.

Interacciones fármaco-fármaco (ver también sección 4.5)

Los datos *in vitro* indican que ni osilodrostat ni su metabolito principal M34.5 inhiben los siguientes enzimas y transportadores a concentraciones clínicamente relevantes: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 y MATE2-K. Dado que no se ha determinado todavía la exposición de M34.5 tras dosis repetidas, se desconoce la importancia clínica para M34.5 de los resultados de interacción fármaco-fármaco *in vitro*.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En un ensayo de fase I en 33 individuos con varios grados de función hepática utilizando una dosis de

30 mg de osilodrostat, la AUC_{inf} fue 1,4 y 2,7 veces superior en las cohortes de insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), respectivamente. La C_{max} fue un 15 y 20% inferior en las cohortes moderadas y graves. La vida media terminal aumentó a 9,3 horas y 19,5 horas en las cohortes moderadas y graves. La insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) no tuvo influencia en la exposición de forma significativa. La tasa de absorción no se vio afectada por el grado de insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En un ensayo fase I en 15 individuos con varios grados de función renal usando una dosis única de 30 mg de osilodrostat, se observó una exposición sistémica comparable en individuos con insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y función renal normal.

Raza/etnia y peso corporal

La biodisponibilidad relativa fue aproximadamente un 20% superior en pacientes asiáticos que en otros grupos étnicos. El peso corporal no mostró ser un factor determinante de esta diferencia.

Edad y género

La edad y el género no supusieron ningún impacto significativo sobre la exposición a osilodrostat en adultos. El número de pacientes de edad avanzada en los ensayos clínicos fue limitado (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetida

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratones, ratas y perros, los órganos diana principales fueron el sistema nervioso central, hígado, órganos reproductivos femeninos y glándulas suprarrenales. El NOAEL para los efectos hepáticos, sobre órganos reproductivos y adrenales en los estudios a largo plazo (26 y 36 semanas) fueron al menos cuatro veces la exposición clínica humana en base a la AUC. Se observaron hallazgos en el SNC (agresividad, hipersensibilidad al contacto y aumento o disminución de la actividad) en ratas, ratones y perros. El NOAEL para los efectos sobre el SNC fue de aproximadamente 2 veces la C_{max} libre en humanos basado en las especies más sensibles.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Los ensayos de genotoxicidad realizados *in vitro* en sistemas bacterianos y *in vitro e in vivo* en sistemas de mamíferos con y sin activación metabólica no indican un riesgo relevante en humanos. En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, se observó un aumento de incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular (a dosis más bajas en machos que en hembras), y se observaron cambios neoplásicos del adenoma/carcinoma folicular tiroideo (sólo en ratas macho). Los hallazgos son probablemente específicos para roedores y se consideran no relevantes en humanos.

Fertilidad y toxicidad reproductiva

Estudios de reproducción en conejos y ratas demuestran embriotoxicidad, fetotoxicidad (resorciones aumentadas y disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso fetal, malformaciones externas y variaciones viscerales y esqueléticas) y teratogenicidad a dosis tóxicas maternas. En un estudio de desarrollo pre y postnatal el NOAEL fue 10 veces la exposición humana (AUC), y 8 a 73 veces la exposición humana (AUC) en un estudio de desarrollo embrionario temprano y de fertilidad en ratas. El NOAEL materno y fetal en el estudio de desarrollo embriofetal en conejos fue de 0,6 veces la exposición en humanos (AUC).

Toxicidad juvenil

Los hallazgos en estudios de toxicidad juvenil en ratas fueron consistentes con aquellos observados en estudios en ratas adultas. Se observó un retraso en la maduración sexual a dosis altas sin efectos sobre la función reproductora global o sus parámetros después de un periodo de recuperación de 6 semanas.

No se observaron efectos sobre el crecimiento de huesos largos o de comportamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa, microcristalina
Manitol
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Silice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco

Comprimido de 1 mg

Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Comprimido de 5 mg

Óxido de hierro amarillo (E172)

Comprimido de 10 mg

Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster Alu/Alu de 10 comprimidos.
Cajas que contienen 60 comprimidos (6 blísters de 10 comprimidos).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto

con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Isturisa 1 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1407/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

09 enero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isturisa 1 mg comprimidos recubiertos con película
osilodrostat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de osilodrostat (como fosfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1407/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Isturisa 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isturisa 1 mg comprimidos
osilodrostat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isturisa 5 mg comprimidos recubiertos con película
osilodrostat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de osilodrostat (como fosfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1407/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Isturisa 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isturisa 5 mg comprimidos
osilodrostat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isturisa 10 mg comprimidos recubiertos con película
osilodrostat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de osilodrostat (como fosfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1407/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Isturisa 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isturisa 10 mg comprimidos osilodrostat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Isturisa 1 mg comprimidos recubiertos con película
Isturisa 5 mg comprimidos recubiertos con película
Isturisa 10 mg comprimidos recubiertos con película
osilodrostat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Isturisa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isturisa
3. Cómo tomar Isturisa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Isturisa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Isturisa y para qué se utiliza

Qué es Isturisa

Isturisa es un medicamento que contiene el principio activo osilodrostat.

Para que se usa Isturisa

Isturisa se usa para tratar el síndrome de Cushing endógeno en adultos, una enfermedad en que el cuerpo produce demasiada cantidad de una hormona denominada cortisol. El exceso de cortisol puede causar una variedad de síntomas como aumento de peso (especialmente alrededor de la cintura), una forma de cara de luna, aparición de moratones con facilidad, periodos irregulares, exceso de pelo en el cuerpo y la cara, y generalmente sensación de debilidad, cansancio o malestar.

Cómo funciona Isturisa

Isturisa bloquea el principal enzima que produce cortisol en las glándulas suprarrenales. El efecto es el descenso de la sobreproducción de cortisol y la mejoría de los síntomas del síndrome de Cushing endógeno.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isturisa

No tome Isturisa:

- si es alérgico al osilodrostat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Isturisa.

Si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones, informe a su médico antes de tomar Isturisa:

- si tiene una alteración del corazón o una alteración del ritmo cardiaco, como latido irregular, incluido una situación denominada síndrome de QT prolongado (prolongación del intervalo QT).
- si tiene una enfermedad del hígado; su médico puede necesitar cambiar la dosis de Isturisa.

Contacte con su médico inmediatamente si tiene dos o más de estos síntomas durante su tratamiento con Isturisa. Esto puede indicar que tiene una insuficiencia suprarrenal (niveles bajos de cortisol):

- debilidad
- mareo
- cansancio
- pérdida de apetito
- náuseas
- vómitos

Controles antes y durante el tratamiento

Su médico le realizará análisis de sangre y/o de orina antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento. Esto es para detectar cualquier posible alteración en los niveles de magnesio, calcio y potasio y también para medir el nivel de cortisol. Dependiendo de los resultados, su médico puede cambiar la dosis que toma.

Este medicamento puede tener un efecto no deseado (llamado prolongación de QT) sobre la función del corazón. Su médico por tanto también controlará este efecto realizando un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento.

Si su Síndrome de Cushing es debido a un tumor benigno (denominado adenoma) en la glándula pituitaria, su médico puede considerar interrumpir el tratamiento si el escáner de la glándula pituitaria muestra que el adenoma se ha expandido por las zonas colindantes.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está recomendado para pacientes menores de 18 años. Esto se debe a la falta de datos en estos pacientes.

Otros medicamentos e Isturisa

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que mencione cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que pueden tener un efecto no deseado (denominado prolongación de QT) sobre la función del corazón. Éstos incluyen medicamentos utilizados para el ritmo cardíaco anormal tales como la quinidina, sotalol y amiodarona; medicamentos para la alergia (antihistamínicos); antidepresivos tales como la amitriptilina y medicamentos para trastornos mentales (antipsicóticos); antibióticos, incluidos los tipos siguientes: macrólidos, fluoroquinolonas o imidazol; y otros medicamentos para la enfermedad de Cushing (pasireotida, ketoconazol)
- teofilina (utilizada para tratar problemas respiratorios) o tizanidina (utilizada para tratar dolor muscular y calambres musculares).

Embarazo y lactancia

Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo y lactancia a no ser que su médico se lo haya indicado. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción

Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos una semana después de la última dosis. Consulte con su

médico sobre la necesidad de anticoncepción antes de iniciar el tratamiento con Isturisa.

Conducción y uso de máquinas

Pueden presentarse casos de mareo y cansancio durante el tratamiento con Isturisa. No conduzca o maneje máquinas si tiene estos síntomas.

3. Cómo tomar Isturisa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis de inicio habitual es de dos comprimidos de 1 mg dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas). Los pacientes de origen asiático y los pacientes con enfermedad del hígado pueden necesitar una dosis de inicio más baja (un comprimido de 1 mg dos veces al día).

Después de empezar el tratamiento, su médico puede cambiar la dosis. Esto dependerá de cómo responda al tratamiento. La dosis más alta recomendada es de 30 mg dos veces al día.

Isturisa comprimidos se toma por vía oral y se puede tomar con o sin comida.

Si toma más Isturisa del que debe

Si ha tomado más Isturisa del que debe y no se encuentra bien (por ejemplo se siente débil, mareado, cansado, con náuseas, o si tiene vómitos), o si otra persona toma accidentalmente su medicamento, contacte con un médico u hospital inmediatamente. Puede necesitar tratamiento médico.

Si olvidó tomar Isturisa

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Por el contrario, espere hasta el momento de la próxima dosis y tome ésta cuando le tocaba hacerlo.

Si interrumpe el tratamiento con Isturisa

No interrumpa el tratamiento con Isturisa a menos que su médico se lo diga. Si interrumpe el tratamiento con Isturisa, pueden volver a aparecer los síntomas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Preste especial atención a los siguientes:

- Informe a su médico inmediatamente si presenta una alteración del corazón o del ritmo cardiaco, como latidos rápidos e irregulares, incluso en reposo, palpitaciones, lipotimias o desmayos (esto puede ser un signo de una situación llamada prolongación de QT, un efecto adverso que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Informe a su médico inmediatamente si tiene dos o más de estos síntomas: debilidad, mareo, cansancio (fatiga), falta de apetito, náuseas, vómitos. Esto puede indicar que tiene una insuficiencia suprarrenal (niveles bajos de cortisol), un efecto adverso que puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes. La insuficiencia suprarrenal aparece cuando Isturisa disminuye demasiado la cantidad de cortisol. Es más probable que aparezca durante periodos de aumento del estrés. Su médico corregirá esta situación utilizando un medicamento hormonal o ajustando la dosis de Isturisa.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas):

- vómitos
- náuseas
- diarrea

- dolor abdominal
- cansancio (fatiga)
- acumulación de líquido, que conlleva hinchazón (edema), especialmente en los tobillos
- alteraciones en la analítica de sangre (aumento del nivel de testosterona, aumento del nivel de hormona adrenocorticotrópica, también conocida como ACTH, niveles bajos de potasio)
- disminución del apetito
- mareo
- mialgia (dolor muscular)
- artralgia (dolor articular)
- dolor de cabeza
- erupción
- tensión arterial baja (hipotensión)

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta una de cada 10 personas):

- latido rápido del corazón (taquicardia)
- sensación general de sentirse mal (malestar)
- resultados anormales en las pruebas de la función del hígado
- desfallecimiento (síncope)
- crecimiento excesivo del pelo corporal o facial (hirsutismo)
- acné

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Isturisa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blister después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Isturisa

- El principio activo es osilodrostat. Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de osilodrostat, 5 mg de osilodrostat o 10 mg de osilodrostat.
- Los demás componentes son:
 - En el núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.
 - En el recubrimiento: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxidos de hierro (E172, ver a continuación), macrogol y talco.
 - Isturisa 1 mg comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

- Isturisa 5 mg comprimidos recubiertos con película contiene óxido de hierro amarillo.
- Isturisa 10 mg comprimidos recubiertos con película contienen óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

Aspecto de Isturisa y contenido del envase

Isturisa está disponible en envases que contienen 60 comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos de 1 mg son de color amarillo claro, redondos, no ranurados y con un “1” grabado en una cara. El diámetro aproximado es de 6,1 mm.

Los comprimidos de 5 mg son de color amarillo, redondos, no ranurados y con un “5” grabado en una cara. El diámetro aproximado es de 7,1 mm.

Los comprimidos de 10 mg son de color marrón anaranjado claro, redondos, no ranurados y con un “10” grabado en una cara. El diámetro aproximado es de 9,1 mm.

Titular de la autorización de comercialización

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Responsable de la fabricación

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

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tél: +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

Magyarország

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

Malta

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

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

Jaba Recordati S.A.
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

Κύπρος

Recordati Rare Diseases

Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

Sverige

Recordati AB.

Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el Informe de Evaluación del PRAC sobre los IPS para osilodrostat, las conclusiones científicas del CHMP son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre mialgia y artralgia de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas, así como, en algunos casos, la existencia de una estrecha relación temporal y una prueba de retirada favorable, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que es, al menos, razonable pensar que existe una relación causal entre el onilodrostat y la mialgia y la artralgia. El PRAC llegó a la conclusión de que la información de los productos que contienen osilodrostat debía modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de los términos de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas referentes al osilodrostat, el CHMP sostiene que el equilibrio beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen osilodrostat permanece inalterado a pesar de los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen los términos de la(s) autorización(es) de comercialización.