

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isturisa® 1 mg Filmtabletten
Isturisa® 5 mg Filmtabletten
Isturisa® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Isturisa 1 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Osilodrostatphosphat entsprechend 1 mg Osilodrostat.

Isturisa 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Osilodrostatphosphat entsprechend 5 mg Osilodrostat.

Isturisa 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Osilodrostatphosphat entsprechend 10 mg Osilodrostat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Isturisa 1 mg Filmtabletten

Blassgelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschragten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit „1“ geprägt auf einer Seite. Durchmesser ca. 6,1 mm.

Isturisa 5 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschragten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit „5“ geprägt auf einer Seite. Durchmesser ca. 7,1 mm.

Isturisa 10 mg Filmtabletten

Blasse, orange-braune, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschragten Kanten, ohne Bruchkerbe, mit „10“ geprägt auf einer Seite. Durchmesser ca. 9,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Isturisa wird angewendet zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Erfahrung auf dem Gebiet der Endokrinologie oder der inneren Medizin eingeleitet und überwacht werden, die über Zugang zu geeigneten Einrichtungen zur Kontrolle des biochemischen Ansprechens verfügen, da die Dosierung entsprechend den therapeutischen Erfordernissen des Patienten in Abhängigkeit von der Normalisierung des Cortisolspiegels eingestellt werden muss.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 2 mg Osilodrostat. Für Patienten asiatischer Abstammung wird eine geringere

re Anfangsdosis von zweimal täglich 1 mg empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Dosis kann auf Grundlage des individuellen Ansprechens und der individuellen Verträglichkeit allmählich gesteigert werden (initial in Schritten von 1 oder 2 mg), um eine Normalisierung des Cortisolspiegels zu erreichen. Es wird empfohlen, den Cortisolspiegel (z. B. freies Cortisol im 24-Stunden-Urin, Cortisol im Serum/Plasma) alle 1 bis 2 Wochen zu kontrollieren, bis ein angemessenes klinisches Ansprechen aufrecht erhalten wird. Danach können weniger häufige Kontrollen in Betracht gezogen werden wie klinisch indiziert, außer es gibt Gründe für zusätzliche Kontrollen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Dosiserhöhungen sollten nicht in kürzeren Abständen als einmal alle 1 bis 2 Wochen stattfinden. Sie sollten sich nach den Ergebnissen der Cortisolbestimmungen und dem individuellen klinischen Ansprechen richten.

Die Dosis von Osilodrostat ist zu verringern oder die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen, falls der Cortisolspiegel unterhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt oder es zu einem raschen Abfall des Cortisolspiegels in den unteren Teil des Normbereichs kommt oder der Patient Zeichen oder Symptome aufweist, die auf einen Hypokortisolismus hindeuten (siehe Abschnitt 4.4). Nach dem Abklingen der Symptome kann die Behandlung mit Isturisa in einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden, sofern der Cortisolspiegel ohne Glucocorticoid-Ersatztherapie oberhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt. Um andere vermutete Nebenwirkungen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Therapie zu behandeln, kann ebenfalls eine vorübergehende Dosisreduktion oder eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie erforderlich sein.

In klinischen Studien lag die übliche Erhaltungsdosis zwischen 2 und 7 mg zweimal täglich.

Die empfohlene Höchstdosis von Isturisa beträgt 30 mg zweimal täglich.

Wird eine Dosis vergessen, sollte der Patient die verordnete Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen; die nächste Dosis sollte nicht verdoppelt werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Es liegen keine Hinweise vor, dass bei Patienten ab 65 Jahren eine Dosisanpassung erforderlich ist. Zur Anwendung von Osilodrostat bei dieser Patientengruppe liegen jedoch nur begrenzte Daten vor, weshalb Isturisa in dieser Altersgruppe mit Vorsicht angewendet werden sollte.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Konzentration des freien Cortisols im Harn (*urinary free cortisol*, UFC) ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung aufgrund der herabgesetzten UFC-Ausscheidung mit Vorsicht zu bewerten. Alternative Methoden zur Kontrolle des Cortisolspiegels sind bei dieser Patientengruppe in Betracht zu ziehen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt die empfohlene Dosierung zu Beginn der Behandlung 1 mg zweimal täglich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Dosierung zu Beginn der Behandlung 1 mg einmal täglich am Abend, wobei diese initial auf 1 mg zweimal täglich aufdosiert werden sollte (siehe Abschnitt 5.2).

Zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Während der Dosistitration kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine häufigere Kontrolle der Nebennierenfunktion erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isturisa bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Isturisa kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypokortisolismus

Die Hemmung der Cortisol synthese durch Osilodrostat hat zu Hypokortisolismusbedingten Ereignissen wie einem Cortisol-Entzugssyndrom (symptomatischer Abfall des Cortisolspiegels, der aber noch oberhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt) und einer Nebenniereninsuffizienz (Cortisolspiegel unterhalb des Normbereichs) geführt.

Der Cortisolspiegel ist regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2), da Hypokortisolismusbedingte Ereignisse zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten können. Zusätzliche Kontrollen werden insbesondere in Situationen mit erhöhtem Cortisolbedarf empfohlen, wie etwa bei hoher körperlicher oder psychischer Belastung oder bei Änderungen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die Auswirkungen auf die Osilodrostat-Exposition haben können (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, Labormethoden anzuwenden, die keine signifikante Kreuzreaktivität mit Cortisolvorstufen wie 11-Desoxycortisol aufweisen, deren Konzentration während der Behandlung mit Osilodrostat ansteigen kann.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines Hypokortisolismus aufgeklärt werden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Bauchschmerzen, Appetitverlust und Schwindel).

Symptomatische Patienten sind auf Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und/oder Hypoglykämie zu überwachen. Bei Verdacht auf einen Hypokortisolismus ist der

Isturisa® 1 mg/5 mg/10 mg Filmtabletten

Cortisolspiegel zu bestimmen und eine vorübergehende Dosisreduktion oder Unterbrechung der Osilodrost-Behandlung in Betracht zu ziehen. Bei Bedarf ist eine Ersatztherapie mit Corticosteroiden einzuleiten. Nach dem Abklingen der Symptome kann die Behandlung mit Isturisa in einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden, sofern der Cortisolspiegel ohne Glucocorticoid-Ersatztherapie oberhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt.

QTc-Verlängerung

In einer umfassenden QT-Studie war Osilodrost mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert (maximaler geschätzter Anstieg des QTcF-Intervalls um im Mittel + 5,3 ms bei der empfohlenen Höchstdosis von 30 mg), die Herzrhythmusstörungen hervorrufen kann (siehe Abschnitt 5.1). QT-Verlängerungen als Nebenwirkung und klinisch relevante EKG-Befunde wurden aus klinischen Studien berichtet.

Vor Beginn der Behandlung mit Isturisa, innerhalb einer Woche nach Beginn der Behandlung und danach je nach klinischer Indikation ist ein EKG durchzuführen. Ist das QTc-Intervall vor oder während der Behandlung länger als 480 ms, wird die Konsultation eines Kardiologen empfohlen. Es kann eine vorübergehende Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein.

Jegliche Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie ist vor der Anwendung von Isturisa zu korrigieren, und die Elektrolytkonzentrationen sind während der Therapie regelmäßig zu kontrollieren.

Isturisa sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung mit Vorsicht angewendet und das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden, wie bei:

- kongenitalem Long-QT-Syndrom,
- signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung (einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz, erst kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris, anhaltenden ventrikulären Tachykardien und klinisch signifikanten Bradyarrhythmien) sowie
- gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Isturisa bei Patienten mit diesen Risikofaktoren angewendet wird, werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

Wachstum von kortikotropen Tumoren

Bei Patienten, die mittels MRT nachweisbare invasive korticotrope Tumore während der Behandlung entwickeln, sollte der Abbruch der Osilodrost-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung starker Enzyminhibitoren oder -induktoren

Vorsicht und enghasigere Kontrollen sind geboten, wenn während der Behandlung mit Osilodrost eine gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln aufgenommen oder beendet wird, die mehrere Enzyme stark inhibieren oder induzieren (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann Auswirkungen auf die Osilodrost-Exposition haben: Als Folge kann ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse (wegen der Möglichkeit einer erhöhten Exposition) oder eine verringerte Wirksamkeit (wegen

der Möglichkeit einer verringerten Exposition) bestehen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Isturisa kann fetale Schädigungen verursachen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Beginn der Behandlung mit Isturisa der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen, und die Patientinnen sind über das potenzielle Risiko für den Fetus und die Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung und mindestens eine Woche nach Ende der Behandlung aufzuklären (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potenzielle pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Osilodrost mit anderen Therapien, die bekanntermaßen Auswirkungen auf das QT-Intervall haben, kann bei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen zu einer QT-Verlängerung führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei einem Wechsel von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen Auswirkungen auf das QT-Intervall haben, wie etwa Pasiroctid oder Ketoconazol, sollte eine Auswaschphase in Betracht gezogen werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Osilodrost

Das Potenzial für klinische Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Transporter oder ein einzelnes CYP- oder UGT-Enzym hemmen, ist gering (siehe Abschnitt 5.2).

Starke Enzyminhibitoren

Vorsicht ist geboten, wenn während der Behandlung mit Osilodrost eine gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die mehrere Enzyme stark inhibieren, aufgenommen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Starke Enzyminduktoren

Vorsicht ist geboten, wenn während der Behandlung mit Osilodrost eine gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die mehrere Enzyme stark induzieren (z. B. Rifampicin), aufgenommen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen von Osilodrost auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Da Osilodrost und sein Hauptmetabolit M34.5 mehrere Enzyme und Transporter inhibieren und/oder induzieren können, ist generell Vorsicht geboten, wenn Osilodrost gleichzeitig mit sensitiven Enzym- oder Transportersubstraten mit engem therapeutischen Index gegeben wird. Verfügbare Wechselwirkungsdaten sind nachfolgend zusammengefasst (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Studien

In einer Studie an gesunden Probanden (n = 20) erwies sich Osilodrost nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Osilodrost und einem Mix von Testsubstanzen als ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4/5, als ein schwacher bis mäßig starker Inhibitor von CYP2C19 und ein mäßig starker Inhibitor von CYP1A2.

- CYP2D6 – geometrisches Mittelwertverhältnis der AUC von 1,5 für Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) bei Gabe zusammen mit Osilodrost im Vergleich zur alleinigen Gabe.
- CYP3A4 – geometrisches Mittelwertverhältnis der AUC von 1,5 für Midazolam (CYP3A4-Substrat) bei Gabe zusammen mit Osilodrost im Vergleich zur alleinigen Gabe.
- CYP2C19 – geometrisches Mittelwertverhältnis der AUC von 1,9 für Omeprazol (CYP2C19-Substrat) bei Gabe zusammen mit Osilodrost im Vergleich zur alleinigen Gabe. *In vitro* wurde jedoch ein Signal einer zeitabhängigen Inhibierung beobachtet, daher ist die Auswirkung nach wiederholter Gabe unklar. Vorsicht ist geboten, wenn Osilodrost gemeinsam mit sensitiven CYP2C19-Substraten mit enger therapeutischer Breite gegeben wird.
- CYP1A2 – geometrisches Mittelwertverhältnis der AUC von 2,5 für Coffein (CYP1A2-Substrat) bei Gabe zusammen mit Osilodrost im Vergleich zur alleinigen Gabe. *In vitro* wurde jedoch ein Signal für eine CYP1A2-Induktion beobachtet, daher ist die Auswirkung nach wiederholter Gabe unklar. Vorsicht ist geboten, wenn Osilodrost gemeinsam mit sensitiven CYP1A2-Substraten mit enger therapeutischer Breite wie Theophyllin oder Tizanidin gegeben wird.

In einer Studie mit gesunden Probandinnen (n = 24) hatte Osilodrost (30 mg zweimal täglich über 7 Tage vor der gleichzeitigen Gabe eines oralen Kombinations-Kontrazeptivums, das 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel enthielt und für weitere 5 Tage gegeben wurde) keine klinisch relevante Wirkung auf die AUC und C_{max} von Ethinylestradiol (mittlere geometrische Verhältnisse: 1,03 beziehungsweise 0,88) und auf die AUC auf Levonorgestrel (mittleres geometrisches Verhältnis: 1,02). Die C_{max} von Levonorgestrel lag leicht außerhalb des Akzeptanzbereichs für eine Bioäquivalenz (mittleres geometrisches Verhältnis: 0,86; 90 %-Konfidenzintervall: 0,737 – 1,00). Die Effekte einer längeren Induktionsphase und Wechselwirkungen mit anderen hormonellen Kontrazeptiva wurden nicht untersucht (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).

In-vitro-Daten

In-vitro-Daten zu Osilodrost und seinem Hauptmetaboliten M34.5 deuten auf ein Potenzial sowohl für eine Inhibition als auch für eine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4/5, einem Potenzial für eine zeitabhängige Inhibition (TDI) von CYP2C19 sowie ein inhibitorisches Potenzial auf CYP2E1 und UGT1A1 hin. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Osilodrost eine Wirkung auf die Exposition sensitiver Substrate dieser Enzyme hat.

In-vitro-Daten zu Osilodrost und seinem Hauptmetaboliten M34.5 weisen auf ein inhibitorisches Potenzial auf OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 und MATE1 hin. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Osilodrost die Exposition sensitiver Substrate dieser Transporter beeinflussen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund von präklinischen Daten besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Osilodrostat während der Schwangerschaft den Fetus schädigen kann. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens eine Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Anwendung anderer hormonaler Kontrazeptiva als die orale Kombination von Ethinylestradiol und Levonorgestrel wird eine zusätzliche Barriere-methode zur Verhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Osilodrostat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Isturisa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Osilodrostat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Isturisa und für mindestens eine Woche nach der Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen zur Wirkung von Osilodrostat auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien an Ratten haben Auswirkungen auf den Menstruationszyklus und eine herabgesetzte weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Isturisa kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Schwindel und Ermüdung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8), und anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Insgesamt 210 Patienten mit Morbus Cushing wurden in den Phase-III-Zulassungsstudien mit Osilodrostat behandelt.

Die häufigsten in den Phase-III-Zulassungsstudien (C2301 und C2302) mit Isturisa gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, Inzidenz $\geq 10\%$) waren Nebenniereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Ermüdung, Ödem, Erbrechen, Übelkeit, Appetit vermindert, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hypotonie, Arthralgie, Myalgie, Tachykardie und Testosteron im Blut erhöht.

Das Sicherheitsprofil von Isturisa war im Allgemeinen bei allen Arten des Cushing-Syndroms, die in klinischen Studien untersucht wurden, gleich.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen gelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die CYP11B1-Inhibition durch Osilodrostat ist mit einer Akkumulation adrenaler Steroidvorstufen und einer Erhöhung des Testosteronspiegels assoziiert. In einer klinischen Studie zu Osilodrostat stieg der mittlere Testosteronspiegel bei Patientinnen, bei denen dieser zu Studienbeginn im oberen Teil des Normbereichs lag, auf einen Wert oberhalb der Obergrenze des Normbereichs an. Nach Unterbrechung der Behandlung gingen die Anstiege zurück. Der Anstieg des Testosteronspiegels war in einer Subgruppe von Patientinnen mit leichten bis mäßig stark ausgeprägten Fällen von Hirsutismus oder Akne verbunden.

Bei manchen der in den klinischen Studien mit Osilodrostat behandelten Patienten mit Cushing-Syndrom wurden ACTH-Werte beobachtet, die oberhalb des 10-Fachen der Obergrenze des Normbereichs lagen (siehe Abschnitt 5.1). Diese können mit Cortisolwerten unterhalb der Untergrenze des Normbereichs assoziiert sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann einen schweren Hypokortisolismus zur Folge haben. Mögliche Anzeichen und Symptome, die auf einen Hypokortisolismus hindeuten, sind Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, niedriger Blutdruck,

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Bevorzugter Begriff*
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig	Nebenniereninsuffizienz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokaliämie, Appetit vermindert
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
	Häufig	Synkope
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag, Hirsutismus**, Akne**
Erkrankungen des Bewegungssystems und des Bindegewebes	Sehr häufig	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue, Ödem
	Häufig	Malaise
Untersuchungen	Sehr häufig	Testosteron im Blut erhöht**, Kortikotropin im Blut erhöht
	Häufig	QT-Intervall im EKG verlängert, Transaminasen erhöht

* Manche Begriffe kennzeichnen einen zusammenfassenden Begriff für zwei oder mehr bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA, die als klinisch ähnlich eingestuft wurden. Der Begriff „Nebenniereninsuffizienz“ umfasst die Begriffe Glucocorticoid-Mangel, akute Nebennierenrindeninsuffizienz, Steroidentzugssyndrom, freies Cortisol im Harn erniedrigt, Cortisol erniedrigt.

** Beobachtung bei Frauen.

Bauchschmerzen, Appetitverlust, Schwindel und Synkope.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist die Behandlung mit Isturisa zu unterbrechen, der Cortisolspiegel zu überprüfen und bei Bedarf eine Corticosteroid-Ersatztherapie einzuleiten. Bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, kann eine engmaschige Überwachung mit Kontrolle des QT-Intervalls, des Blutdrucks, des Glukosespiegels sowie des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anticorticosteroide, ATC-Code: H02CA02

Wirkmechanismus

Osilodrostat ist ein Inhibitor der Cortisol synthese. Es ist ein starker Hemmstoff der 11β-Hydroxylase (CYP11B1), das Enzym, das für den letzten Schritt der Cortisolbiosynthese in der Nebenniere verantwortlich ist.

Die CYP11B1-Inhibition ist mit der Akkumulation von Vorstufen wie 11-Desoxycortisol und einer beschleunigten Biosynthese von Nebennierenhormonen einschließlich Androgenen assoziiert. Beim Morbus Cushing stimuliert der Abfall der Cortisolkonzentration im Plasma über den Feedback-Mechanismus, der die Steroidbiosynthese beschleunigt, zudem die ACTH-Sekretion (siehe Abschnitt 4.8).

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer umfassenden QT-Studie (n = 86 gesunde Probandinnen und Probanden) zu Osilodrostat betrug der maximale Unterschied in der Dauer des QTcF-Intervalls gegenüber Placebo bei der Dosis von 10 mg 1,73 ms (90 %-KI: 0,15; 3,31) und bei einer supratherapeutischen Dosis von 150 mg 25,38 ms (90 %-KI: 23,53; 27,22). Auf Grundlage einer Interpolation dieser Ergebnisse wird die mittlere maximale Verlängerung bei der empfohlenen Höchstdosis von 30 mg auf + 5,3 ms geschätzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat bei erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom wurden in zwei multizentrischen Phase-III-Studien untersucht (Studie C2301 und C2302).

Studie C2301 ist eine randomisierte Entzugsstudie (randomised withdrawal, RW) und Studie C2302 ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zu Osilodrostat im Vergleich zu Placebo.

Studie C2301

Die Studie C2301 bestand aus einer 26-wöchigen, offenen, einarmigen Behandlungsphase mit Osilodrostat, gefolgt von einer 8-wöchigen, doppelblinden, randomisierten Entzugsphase, in der die Patienten randomisiert Osilodrostat oder Placebo im Verhältnis 1:1 erhielten, gefolgt von einer 14-wöchigen offenen Phase mit Osilodrostat. Patienten, bei denen weiterhin ein klinischer Nutzen unter Osilodrostat bestand, konnten in einer langfristigen Verlängerungsphase weiter teilnehmen, bis der letzte Patient

Woche 72 erreichte, um weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erheben.

Zu den Einschlusskriterien zählten Morbus Cushing (mit Bestätigung der Hypophyse als Quelle der überschüssigen Adrenocorticotropin-Produktion) und ein mittleres freies Cortisol im Harn (mUFC, abgeleitet aus drei 24-Stunden-Urinsammlungen) von mehr als dem 1,5-Fachen der Obergrenze des Normbereichs (*upper limit of normal*, ULN) zum Zeitpunkt des Screenings.

Insgesamt wurden 137 erwachsene Patienten in die Studie aufgenommen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 41,2 Jahren, und der Großteil waren Frauen (77 %). Sieben Patienten waren 65 Jahre oder älter. Als Vorbehandlung hatte bei 88 % der Patienten eine Hypophysenoperation und bei 75 % der Patienten eine medikamentöse Vorbehandlung stattgefunden. Der mUFC-Ausgangsspiegel lag im Mittel und im Median bei 1.006,0 nmol/24 h (7 × ULN) bzw. 476,4 nmol/24 h (3 × ULN, ULN: 138 nmol/24 h). Begleiterkrankungen zu Studienbeginn waren unter anderem Hypertonie (67,9 % der Patienten), Adipositas (29,9%), Diabetes mellitus (21,9%) und Osteoporose (27,7 %).

Die Patienten erhielten initial eine Dosis von 2 mg Osilodrostat zweimal täglich, die in Abhängigkeit des individuellen Ansprechens und der individuellen Verträglichkeit im Laufe der 12-wöchigen Anfangsphase auftritiert werden konnte. Die Patienten, bei denen in den darauffolgenden 12 Wochen keine weiteren Dosiserhöhungen stattfanden und bei denen der mUFC-Spiegel ≤ULN in Woche 24 war, erhielten in Woche 26 randomisiert Osilodrostat oder Placebo im Verhältnis 1:1 über 8 Wochen (doppelblinde, randomisierte Entzugsphase). Anschließend folgte für die restliche Studiendauer eine offene Behandlung mit Osilodrostat. In Woche 26 wurden 71 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, wobei 36 die Behandlung mit Osilodrostat fortsetzten und 35 auf Placebo umgestellt wurden. Patienten, die in Wo-

che 24 nicht die Kriterien für die Randomisierung erfüllten (n = 47), setzten die offene Behandlung mit Osilodrostat fort. Neunzehn Patienten brachen die Studie vor Woche 26 ab. 113 Patienten schlossen die Studie bis Woche 48 ab, und 106 Patienten wurden in die Verlängerungsphase aufgenommen. Weitere 8 Patienten brachen die Studie zwischen Woche 48 und Woche 72 ab.

Der primäre Endpunkt war der Vergleich der Rate an vollständigem Ansprechen in Woche 34 (am Ende der 8-wöchigen randomisierten Entzugsphase) zwischen den Patienten, die mit Osilodrostat weiterbehandelt wurden, und denen unter Placebo. Bezüglich des primären Endpunkts war das vollständige Ansprechen als ein mUFC-Wert ≤ULN in Woche 34 definiert. Patienten, deren Dosis während der randomisierten Entzugsphase erhöht wurde oder die die randomisierte Behandlung abbrachen, wurden als Non-Responder eingestuft. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Bewertung der Rate des vollständigen Ansprechens in Woche 24. Patienten, deren Dosis zwischen Woche 12 und 24 erhöht wurde oder für die keine valide mUFC-Beurteilung in Woche 24 vorlag, wurden mit Blick auf den wichtigsten sekundären Endpunkt als Non-Responder eingestuft.

Ergebnisse

Die Studie C2301 erreichte ihren primären Endpunkt und ihren wichtigsten sekundären Endpunkt (Tabelle 2).

Der mediane mUFC-Spiegel sank in Woche 12 auf 62,5 nmol/24 h (-84,1 % gegenüber dem Ausgangswert, n = 125), in Woche 24 auf 75,5 nmol/24 h (-82,3 %, n = 125), in Woche 48 auf 63,3 nmol/24 h (-87,9 %, n = 108) und in Woche 72 auf 64 nmol/24 h (-86,6 %, n = 96).

Die mediane Zeit bis zum ersten normalen mUFC-Wert mit der in der Studie verwendeten Dosissteigerung betrug 41 Tage.

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2 Wichtigste Ergebnisse: Phase-III-Studie bei Patienten mit Morbus Cushing (Studie C2301)

	Osilodrostat n = 36	Placebo n = 34	
Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten, die am Ende der randomisierten Entzugsphase (Woche 34) ein Ansprechen zeigten; n (%) (95 %-KI)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Differenz der Ansprechraten (Odds Ratio): Osilodrostat vs. Placebo	13,7 (3,7; 53,4) zweiseitiger p-Wert < 0,001		
Sekundäre Endpunkte			Alle Patienten N = 137
Wichtigster sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit mUFC ≤ULN in Woche 24 und ohne Dosiserhöhung nach Woche 12 (95 %-KI)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Komplett-Ansprechraten anhand mUFC (mUFC ≤ULN) in Woche 48 (95 %-KI)			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Komplett-Ansprechraten anhand mUFC (mUFC ≤ULN) in Woche 72 (95 %-KI)			86 (62,8 %) (54,1; 70,9)
mUFC: mittleres freies Cortisol im Harn; ULN: Obergrenze des Normbereichs; KI: Konfidenzintervall; Ansprechen: mUFC ≤ULN.			

Es wurden Verbesserungen bei kardiovaskulären und metabolischen Parametern beobachtet (Tabelle 3) und 85,6% der Patienten, für die Daten vorlagen, zeigten in Woche 48 eine Verbesserung bei mindestens einem physischen Merkmal des Morbus Cushing. Bei der verlängerten Nachbeobachtung blieben die Verbesserungen der kardiovaskulären und metabolischen Parameter und körperlichen Merkmale des Cushing-Syndroms erhalten.

Siehe Tabelle 3

Die Behandlung mit Osilodrostat führte zu dem zu einer Verbesserung der Patienteneinschätzungen. Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert von mehr als dem minimalen relevanten Unterschied (*minimal important difference*, MID) wurden bei den Ergebnissen im Cushings-QoL-Fragebogen (Gesamtergebnis, Subskala körperliche Probleme und Subskala psychosoziale Probleme), im EQ-5D-Utility-Index und im BDI-II (Depression) verzeichnet. Das mittlere Cushings-QoL-Gesamtergebnis verbesserte sich von 42,2 zu Studienbeginn auf 58,3 (+ 14,1; Veränderung von + 52,4% gegenüber dem Studienbeginn) in Woche 48. Die während der Hauptphase beobachteten Verbesserungen blieben während der Verlängerungsphase erhalten.

Studie C2302

Die Studie C2302 war eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 74 erwachsenen Patienten (von denen 73 behandelt wurden) mit Morbus Cushing (MC). Die Studie bestand aus einer Hauptphase mit 12 Wochen doppelblinder, placebokontrollierter Behandlung, gefolgt von einer 36-wöchigen offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat. Zu den Einschlusskriterien zählten ein mittleres freies Cortisol im Harn (mean urinary free cortisol, mUFC, abgeleitet aus drei 24-Stunden-Urinsammlungen) von mehr als dem 1,3-Fachen der Obergrenze des Normbereichs (ULN = 138 nmol/24 h) zum Zeitpunkt des Screenings und eine Bestätigung der Hypophyse als Quelle des überschüssigen adrenocorticotropen Hormons (ACTH).

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 41,2 Jahre, 84% waren Frauen. Insgesamt waren 87,7% der Patienten vor Beginn der Studie operiert worden, und 12,3% der Patienten hatten vor Studienbeginn eine Strahlentherapie erhalten. In der Anamnese der teilnehmenden Patienten wurden folgende relevante Komorbiditäten angegeben: Bluthochdruck (61,6%), Adipositas (13,7%), Diabetes mellitus (11,0%) und Osteoporose (26,0%). Der Medianwert bzw. Der Mittelwert der mUFC-Ausgangswerte lagen bei jeweils 340,3 nmol/24 h (2,5 x ULN) bzw. 431,7 nmol/24 h (3 x ULN).

Zu Beginn der Studie wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Osilodrostat (2 mg zweimal täglich) oder Placebo zugeordnet. Die Dosis konnte in 3-wöchigen Abständen schrittweise bis auf 20 mg zweimal täglich erhöht werden. Am Ende der 12-wöchigen randomisierten Doppelblindphase wurden alle Patienten offen mit Osilodrostat behandelt. Die Anfangsdosis betrug 2 mg zweimal täglich. Patienten, die während

der 12-wöchigen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase eine Tagesdosis von < 2 mg zweimal täglich erhielten, wurden unabhängig von der Behandlung mit ihrer letzten Dosis aus Phase 1 weiterbehandelt.

Das primäre Studienziel war der Vergleich des Anteils mit vollständigem Ansprechen am Ende der 12-wöchigen placebokontrollierten Phase (mUFC < ULN) zwischen den Patienten, die mit Osilodrostat behandelt wurden, und denen unter Placebo. Patienten, welche die randomisierte Behandlung abbrachen oder die Studie während des placebokontrollierten Zeitraums abbrachen, wurden als Non-Responder eingestuft. Das wichtigste sekundäre Ziel war die Bewertung des Anteils an mit Osilodrostat behandelten Patienten mit vollständigem Ansprechen in beiden Armen kombiniert in Woche 36 (mUFC < ULN). Dosisreduzierungen und vorübergehende Dosisunterbrechungen aus Sicherheitsgründen schlossen nicht aus, dass Patienten für den wichtigsten sekundären Endpunkt als Patienten mit vollständigem Ansprechen gezählt wurden.

Ergebnisse

In Studie C2302 wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen am Ende des 12-wöchigen placebokontrollierten Zeitraums) erreicht.

Siehe Tabelle 4

Insgesamt ging die mUFC während der Behandlung mit Osilodrostat kontinuierlich zurück. Der mediane mUFC-Spiegel sank bei den mit Osilodrostat behandelten Patienten von 342,2 nmol/24 h (2,5 x ULN) bei Studienbeginn auf 49,2 nmol/24 h (0,4 x ULN; -83,6% gegenüber dem Ausgangswert) in

Woche 12, während der mediane mUFC-Spiegel der Placebo-Patienten von 297,6 nmol/24 h (2,2 x ULN) bei Studienbeginn auf 305,5 nmol/24 h (2,2 x ULN; + 4,5% gegenüber dem Ausgangswert) anstieg.

Die mediane Zeit bis zum ersten normalen mUFC-Spiegel betrug bei der in der Studie verwendeten Dosiseskulation bei den mit Osilodrostat behandelten Patienten 35 Tage.

Die Behandlung mit Osilodrostat führte zu einer Verbesserung der kardiovaskulären klinischen und metabolischen Parameter (z. B. Nüchternblutglukose, systolischer Blutdruck [SBD], diastolischer Blutdruck [DBP], Gewicht und Taillenumfang) im Zusammenhang mit MC. Die Verbesserung dieser Parameter wurde bereits am Ende des placebokontrollierten Zeitraums (Woche 12) beobachtet und hielt während der offenen Behandlungsphase (Woche 12 bis 48) weiter an.

Während der placebokontrollierten Phase gab es in der Osilodrostat-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Tendenz zur Verbesserung der körperlichen Merkmale des MC bei mehr Patienten. Die Ausnahmen betrafen die Bereiche Gesichtsrötung, Striae rubrae und proximale Muskelatrophie.

Andere Ursachen des Cushing-Syndroms (CS)

Die Wirksamkeit von Osilodrostat wurde darüber hinaus bei 9 erwachsenen japanischen Patienten mit anderen Ursachen des Cushing-Syndroms (Nebennierenadenom, ektopisches Kortikotropin-Syndrom und ACTH-unabhängige makronoduläre Nebennierenhyperplasie; Studie C1201) untersucht. In Woche 12 (primärer Endpunkt) wurde bei 6 Patienten (66,7%) ein vollständiges Ansprechen (mUFC ≤ ULN) und bei einem weiteren Patienten (11,1%) ein partielles

Tabelle 3 Kardiovaskuläre und metabolische Parameter

	Studienbeginn	Woche 24	Woche 48
Systolischer Blutdruck (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Körpergewicht (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Taillenumfang (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Tabelle 4 Ergebnisse in Bezug auf den primären Endpunkt – Phase-III-Studie (C2302)

	Osilodrostat n = 48	Placebo n = 25	
Primärer Endpunkt: Komplett-Ansprechraten am Ende der 12-wöchigen placebokontrollierten Phase (95 %-KI*)	37 (77,1) (70,5; 95,3)	2 (8,0) (15,1; 47,5)	
Differenz der Ansprechraten (Odds Ratio): Osilodrostat vs. Placebo	43,4 (7,1; 343,2) zweiseitiger p-Wert < 0,0001		
Sekundäre Endpunkte			Alle Patienten N = 73
Wichtigster sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen nach 36 Wochen Behandlung mit Osilodrostat in beiden Armen kombiniert (9 5 %-KI)			59/73 (80,8%) (69,9; 89,1)
mUFC: mittleres freies Cortisol im Harn; ULN: Obergrenze des Normbereichs; KI: Konfidenzintervall; Ansprechen: mUFC ≤ ULN.			

Isturisa® 1 mg/5 mg/10 mg Filmtabletten

Ansprechen (mUFC-Reduktion um mindestens 50 %) beobachtet. Die durchschnittliche Dosis in der Studie lag im Median bei 2,6 mg/Tag (Bereich: 1,3–7,5 mg/Tag). Die Behandlungsdauer in dieser Studie lag im Mittel bei 24 Wochen, und die Langzeitexposition war begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Osilodrostat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der Nebennierenrindenüberfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Osilodrostat ist eine Verbindung von hoher Löslichkeit und hohem Permeationsvermögen (BCS-Klasse 1). Es wird schnell resorbiert (t_{max} ~1 h), und beim Menschen wird von einer nahezu vollständigen oralen Resorption ausgegangen. Der Steady State wird an Tag 2 erreicht.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusste die Resorption nicht in klinisch relevantem Maße. In einer Studie mit gesunden Probanden (n = 20) führte die Verabreichung einer Einzeldosis von 30 mg Osilodrostat zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit zu einer mäßigen Reduktion von AUC und C_{max} um 11 % bzw. 21 %, die mediane t_{max} verzögerte sich von 1 auf 2,5 Stunden.

Eine klinisch relevante Akkumulation wurde in klinischen Studien nicht beobachtet. Für den Dosisbereich von 2 bis 30 mg wurde eine Akkumulationsrate von 1,3 geschätzt.

Verteilung

Das mediane scheinbare Verteilungsvolumen (V_z) von Osilodrostat beträgt ca. 100 Liter. Die Proteinbindung von Osilodrostat und seinem Hauptmetaboliten M34.5 ist gering (unter 40 %) und konzentrationsunabhängig. Das Verhältnis von Blut- zu Plasmakonzentration von Osilodrostat beträgt 0,85.

Osilodrostat ist kein Substrat für die OATP1B1- oder OATP1B3-Transportsysteme.

Biotransformation

In einer ADME-Studie beim Menschen, in der gesunde Probanden eine Einzeldosis von 50 mg [¹⁴C]-Osilodrostat erhielten, wurde der Metabolismus als die wichtigste Form der Clearance von Osilodrostat eingestuft, da ~80 % der Dosis als Metaboliten ausgeschieden wurden. Die drei Hauptmetaboliten im Plasma (M34.5, M16.5 und M24.9) machten 51 %, 9 % bzw. 7 % der Dosis aus. Sowohl M34.5 als auch M24.9 haben längere Halbwertszeiten als Osilodrostat, sodass bei zweimal täglicher Anwendung eine gewisse Akkumulation zu erwarten ist. Die mit der Zeit nach der Anwendung eintretende Abnahme des Anteils von Osilodrostat zur AUC der Radioaktivität korrelierte eng mit einer entsprechenden Zunahme des Anteils von M34.5.

Im Urin wurden dreizehn Metaboliten identifiziert. Die drei Hauptmetaboliten waren

M16.5, M22 (ein M34.5-Glucuronid) und M24.9 mit 17 %, 13 % bzw. 11 % der Dosis. Die Bildung des Hauptmetaboliten im Urin, M16.5 (direktes N-Glucuronid), wurde durch UGT1A4, 2B7 und 2B10 katalysiert. Weniger als 1 % der Dosis wurde als M34.5 (dioxigeniertes Osilodrostat) über den Urin ausgeschieden, jedoch 13 % der Dosis wurden als M22 (M34.5-Glucuronid) identifiziert. Die Bildung von M34.5 erfolgte nicht CYP-vermittelt.

Mehrere CYP-Enzyme und UDP-Glucuronosyltransferasen tragen zur Metabolisierung von Osilodrostat bei, wobei kein einzelnes Enzym zu mehr als 25 % der Gesamt-Clearance beiträgt. Die wichtigsten an der Metabolisierung von Osilodrostat beteiligten CYP-Enzyme sind CYP3A4, 2B6 und 2D6. Der Gesamtbeitrag von CYP lag bei 26 %, der Gesamtbeitrag von UGT bei 19 %, und die nicht CYP- und nicht UGT-vermittelte Metabolisierung trug zu ~50 % zur Gesamt-Clearance bei. Darüber hinaus zeigte Osilodrostat eine hohe intrinsische Permeabilität, ein niedriges Efflux-Verhältnis und einen mäßigen Einfluss von Inhibitoren auf das Efflux-Verhältnis *in vitro*. Dies deutet darauf hin, dass das Potenzial für klinische Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Transporter oder ein einzelnes CYP- oder UGT-Enzym hemmen, gering ist.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die Metaboliten nicht zur pharmakologischen Wirkung von Osilodrostat beitragen.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Osilodrostat beträgt ca. 4 Stunden.

In einer ADME-Studie wurde der Großteil (91 %) der radioaktiven Osilodrostat-Dosis über den Urin und nur ein geringer Teil über den Stuhl (1,6 % der Dosis) ausgeschieden. Der geringe Anteil der Dosis, der als unverändertes Osilodrostat über den Urin ausgeschieden wurde (5,2 %), deutet darauf hin, dass der Metabolismus beim Menschen die wichtigste Form der Clearance darstellt.

Linearität/Nicht-Linearität

Über den therapeutischen Dosisbereich stieg die Exposition (AUC_{inf} und C_{max}) mehr als dosisproportional an.

Arzneimittelwechselwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.5)

In-vitro-Daten legen nahe, dass weder Osilodrostat noch sein Hauptmetabolit M34.5 die folgenden Enzyme und Transportsysteme in klinisch relevanten Konzentrationen hemmen: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 und MATE2-K. Da die Exposition von M34.5 nach wiederholter Gabe noch nicht bestimmt wurde, ist die klinische Bedeutung der Ergebnisse der Arzneimittelinteraktionsuntersuchungen *in vitro* nicht bekannt.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

In einer Phase-I-Studie mit 33 Teilnehmern mit unterschiedlicher Leberfunktion, die eine Einzeldosis von 30 mg Osilodrostat erhielten, war die AUC_{inf} in den Kohorten mit mäßig (Child-Pugh B) und schwer eingeschränkter

Leberfunktion (Child-Pugh C) um das 1,4- bzw. 2,7-Fache erhöht. Die C_{max} war in den Kohorten mit mäßig und schwer eingeschränkter Leberfunktion um 15 bzw. 20 % erniedrigt. Die terminale Halbwertszeit stieg in den Kohorten mit mäßig und schwer eingeschränkter Leberfunktion auf 9,3 Stunden bzw. 19,5 Stunden an. Eine leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh A) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Exposition. Auf die Resorptionsrate hatte die Schwere der Leberfunktionsstörung keinen Einfluss.

Nierenfunktionsstörung

In einer Phase-I-Studie an 15 Teilnehmern mit unterschiedlicher Nierenfunktion, die eine Einzeldosis von 30 mg Osilodrostat erhielten, war die systemische Exposition bei Teilnehmern mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, terminaler Niereninsuffizienz und normaler Nierenfunktion vergleichbar.

Ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

Die relative Bioverfügbarkeit war bei asiatischen Patienten ca. 20 % höher als bei anderen ethnischen Gruppen. Das Körpergewicht erwies sich mit Blick auf diesen Unterschied nicht als wesentliche Einflussgröße.

Alter und Geschlecht

Alter und Geschlecht hatten bei Erwachsenen keine signifikanten Auswirkungen auf die Osilodrostat-Exposition. Es nahm nur eine begrenzte Zahl älterer Patienten an klinischen Studien teil (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, die an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt wurden, waren das Zentralnervensystem, die Leber, die weiblichen Fortpflanzungsorgane und die Nebenniere die primären Zielorgane. Der NOAEL für Wirkungen auf die Leber, die Fortpflanzungsorgane und die Nebenniere lag in Langzeitstudien (26 und 39 Wochen), bezogen auf die AUC, bei mindestens dem 4-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen. Bei Ratten, Mäusen und Hunden wurden ZNS-Veränderungen (Aggression, Überempfindlichkeit gegenüber Berührungen und gesteigerte oder verminderte Aktivität) festgestellt. Der NOAEL für die Wirkungen auf das ZNS lag, bezogen auf die Spezies mit der höchsten Sensitivität, bei ca. dem 2-Fachen der freien C_{max} beim Menschen.

Karzinogenität und Mutagenität

Untersuchungen zur Genotoxizität mit *in-vitro*-Bakteriensystemen sowie *in-vitro*- und *in-vivo*-Säugetiersystemen mit und ohne metabolische Aktivierung ergaben keine Hinweise auf ein relevantes Risiko beim Menschen. In Studien zur Karzinogenität an Ratten und Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz hepatozellulärer Adenome/Karzinome (bei Männchen bei niedrigeren Dosen als bei Weibchen) und neoplastischer Veränderungen follikulärer Schilddrüsenadenome/-karzinome (nur bei männlichen Ratten) beobachtet. Die Ergebnisse sind vermutlich spezifisch für Nager und werden nicht als relevant für den Menschen eingestuft.

Fertilität und Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an Kaninchen und Ratten zeigten in maternal-toxischen Dosierungen eine Embryotoxizität, Fetotoxizität (vermehrte Resorptionen und vermindertes fetales Überleben, verringertes fetales Gewicht, äußere Fehlbildungen sowie viszerale und skelettale Anomalien) und Teratogenität. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung lag der NOAEL beim 10-Fachen der humantherapeutischen Exposition (AUC), in einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten beim 8- bis 73-Fachen der humantherapeutischen Exposition (AUC). In der Studie zur embryofetalen Entwicklung von Kaninchen lag der maternale und fetale NOAEL beim 0,6-Fachen der humantherapeutischen Exposition (AUC).

Juvenile Toxizität

Die Ergebnisse von Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten entsprachen weitgehend jenen, die in Studien an adulten Ratten beobachtet wurden. In hohen Dosierungen wurde eine verzögerte sexuelle Reifung beobachtet, nach einer 6-wöchigen Erholungsphase waren jedoch keine Auswirkungen mehr auf die allgemeine Reproduktionsleistung oder allgemeine Reproduktionsparameter zu verzeichnen. Es wurden keine Auswirkungen auf das Wachstum der Röhrenknochen oder das Verhalten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph. Eur.)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum

1-mg-Tablette

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

5-mg-Tablette

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

10-mg-Tablette

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Bliesterpackung mit 10 Tabletten. Packungen mit 60 Tabletten (6 Bliesterpackungen mit je 10 Tabletten).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Isturisa 1 mg Filmtabletten

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg Filmtabletten

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg Filmtabletten

EU/1/19/1407/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

9. Januar 2020

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

