

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isturisa 1 mg, comprimé pelliculé
Isturisa 5 mg, comprimé pelliculé
Isturisa 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Isturisa 1 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate d'osilodrostat correspondant à 1 mg d'osilodrostat.

Isturisa 5 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate d'osilodrostat correspondant à 5 mg d'osilodrostat.

Isturisa 10 mg film-comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient du phosphate d'osilodrostat correspondant à 10 mg d'osilodrostat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Isturisa 1 mg comprimé pelliculé

Comprimés jaune pâle, ronds, biconvexes à bords biseautés, portant l'inscription « Y1 » d'un côté et « NVR » de l'autre côté. Diamètre approximatif de 6,1 mm.

Isturisa 5 mg comprimé pelliculé

Comprimés jaunes, ronds, biconvexes à bords biseautés, portant l'inscription « Y2 » d'un côté et « NVR » de l'autre côté. Diamètre approximatif de 7,1 mm.

Isturisa 10 mg comprimé pelliculé

Comprimés brun orangé pâle, ronds, biconvexes à bords biseautés, portant l'inscription « Y3 » d'un côté et « NVR » de l'autre côté. Diamètre approximatif de 9,1 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Isturisa est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins spécialisés en endocrinologie ou en médecine interne ayant accès aux équipements appropriés permettant d'assurer le suivi des réponses biologiques afin que la dose soit ajustée pour répondre aux besoins thérapeutiques du patient, en se basant sur la normalisation des taux de cortisol.

Posologie

La dose initiale recommandée est de 2 mg d'osilodrostat deux fois par jour. Pour les patients d'origine asiatique, une réduction de la dose initiale à 1 mg deux fois par jour est recommandée (voir rubrique 5.2).

La dose peut être progressivement augmentée (initialement par paliers d'augmentation de dose de 1 ou 2 mg) en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance, afin d'atteindre des taux normaux de cortisol. Il est recommandé de surveiller les concentrations de cortisol (ex : cortisol libre dans les urines des 24 heures, cortisol sérique/plasmatic) chaque semaine ou toutes les deux semaines jusqu'au maintien d'une réponse clinique adéquate. Ensuite, une surveillance moins fréquente pourra être envisagée selon l'état clinique, sauf s'il existe des raisons pour une surveillance supplémentaire (voir sections 4.4 et 4.5). Les doses ne doivent pas être augmentées plus d'une fois toutes les 1 à 2 semaines et doivent être guidées par le taux de cortisol et la réponse clinique individuelle.

La dose d'osilodrostat doit être diminuée ou le traitement doit être provisoirement interrompu si les concentrations de cortisol sont en dessous de la limite inférieure de la normale, ou si l'on observe une diminution rapide des taux de cortisol vers la limite inférieure de la normale, ou si le patient présente des signes ou symptômes suggérant un hypocorticisme (voir rubrique 4.4). Isturisa pourra être repris à une dose inférieure après résolution des symptômes, à condition que les taux de cortisol soient supérieurs à la limite inférieure de la normale en l'absence de traitement de substitution par glucocorticoïdes. La prise en charge d'autres effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut également nécessiter une réduction de dose ou une interruption temporaire du traitement à tout moment.

La dose d'entretien habituelle dans les essais cliniques était comprise entre 2 et 7 mg deux fois par jour.

La dose maximale recommandée d'Isturisa est de 30 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre la dose prescrite lors de la prise suivante ; la dose suivante ne doit pas être doublée.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Il n'existe aucun argument suggérant qu'une adaptation de la posologie soit nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Toutefois, les données sur l'utilisation d'osilodrostat dans cette population sont limitées et Isturisa doit donc être utilisé avec précaution dans ce groupe d'âge.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Les concentrations de cortisol libre urinaire (CLU) doivent être interprétées avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison de l'excrétion réduite de CLU. Des méthodes alternatives de surveillance du cortisol doivent être envisagées chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la dose initiale recommandée est de 1 mg deux fois par jour. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la dose initiale recommandée est de 1 mg une fois par

jour, le soir, avec une augmentation de dose initiale à 1 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.2).

Les données sur l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées. Une surveillance plus fréquente de la fonction surrénale peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique pendant la période de titration de la dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Isturisa chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Isturisa peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypocorticisme

L'inhibition de la synthèse du cortisol par l'osilodrostat a entraîné des événements liés à un hypocorticisme tels qu'un syndrome de sevrage du cortisol (diminution symptomatique des taux de cortisol, mais toujours au-dessus de la limite inférieure de la normale) et une insuffisance surrénalienne (concentrations de cortisol inférieures aux valeurs normales).

Les taux de cortisol doivent être surveillés à intervalles réguliers (voir rubrique 4.2) car les événements liés à un hypocorticisme peuvent survenir à tout moment pendant le traitement. Une surveillance supplémentaire est recommandée, en particulier lorsque les besoins en cortisol sont accrus, notamment lors d'un stress physique ou psychologique, ou en cas de changements des médicaments concomitants susceptibles d'affecter l'exposition à l'osilodrostat (voir rubrique 4.5). Il est recommandé d'utiliser des méthodes biologiques ne présentant pas de réaction croisée significative avec les précurseurs du cortisol tels que le 11-désoxycortisol, susceptibles d'augmenter au cours du traitement par l'osilodrostat.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés à l'hypocorticisme (ex : nausées, vomissements, fatigue, douleurs abdominales, perte d'appétit et sensations vertigineuses).

Chez les patients présentant des symptômes, il convient de surveiller l'hypotension, l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie et/ou l'hypoglycémie. En cas de suspicion d'hypocorticisme, les concentrations de cortisol doivent être mesurées et une réduction ou une interruption temporaire de l'osilodrostat doit être envisagée. Si nécessaire, un traitement de substitution par corticostéroïdes devra être instauré. Isturisa pourrait être repris à une dose inférieure après résolution des symptômes, à condition que les concentrations de cortisol soient supérieures à la limite inférieure de la normale en l'absence de traitement de substitution par glucocorticoïdes.

Allongement de l'intervalle QT

Dans une étude approfondie de l'intervalle QT, l'osilodrostat a été associé à un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT, (allongement maximal de l'intervalle QTcF estimé en moyenne à +5,3 ms à la dose maximale recommandée de 30 mg) qui peut être responsable d'arythmies cardiaques (voir rubrique 5.1). Des effets indésirables d'allongement de l'intervalle QT et des anomalies cliniquement pertinentes de l'ECG ont été rapportés dans des études cliniques.

Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement par Isturisa, dans la semaine qui suit l'instauration du traitement et ensuite si cliniquement indiqué. Si l'intervalle QTc dépasse 480 ms avant ou pendant le traitement, il est recommandé de réaliser une consultation cardiologique. Une réduction de dose ou une interruption temporaire pourrait être nécessaire.

Toute hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie doit être corrigée avant l'administration d'Isturisa et les concentrations d'électrolytes doivent être surveillées périodiquement pendant le traitement.

Isturisa doit être utilisé avec prudence et le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT comme :

- le syndrome congénital du QT long,
- une pathologie cardiovasculaire importante (incluant insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde récent, angor instable, tachycardie ventriculaire soutenue, bloc cardiaque avancé et bradyarythmies cliniquement significatives), et
- la prise concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

Si Isturisa est utilisé chez des patients présentant ces facteurs de risque, une surveillance par ECG plus fréquente est recommandée.

Développement d'une tumeur corticotrope

Un arrêt du traitement par l'osilodrostat doit être envisagé pour les patients qui développent une tumeur corticotrope invasive confirmée par IRM pendant le traitement.

Utilisation concomitante avec de puissants inhibiteurs et inducteurs enzymatiques

Il conviendra d'être prudent et d'instaurer une surveillance étroite lorsque des médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs de plusieurs enzymes sont introduits ou arrêtés lors du traitement par l'osilodrostat (voir rubrique 4.5), car ces médicaments sont susceptibles d'affecter l'exposition à l'osilodrostat et peuvent entraîner une augmentation du risque d'événements indésirables (en raison d'une augmentation potentielle de l'exposition) ou une diminution de l'efficacité (en raison d'une diminution potentielle de l'exposition).

Femmes en âge de procréer

Isturisa peut être nocif pour le fœtus. L'absence de grossesse devra être vérifiée chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration d'Isturisa, et ces patientes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus et de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques potentielles

L'administration concomitante d'osilodrostat avec d'autres traitements connus pour affecter l'intervalle QT peut entraîner un allongement de l'intervalle QT chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque connus (voir rubriques 4.4 et 5.1). Une fenêtre thérapeutique doit être envisagée entre l'osilodrostat et d'autres produits connus pour affecter l'intervalle QT, tels que le pasiréotide ou le kétoconazole.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'osilodrostat

Le risque d'interactions médicamenteuses avec des médicaments administrés de manière concomitante qui inhibent les transporteurs ou une seule enzyme du CYP ou de l'UGT est faible (voir rubrique 5.2).

Inhibiteurs enzymatiques puissants

Il conviendra d'être prudent lorsque des médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs

de plusieurs enzymes sont introduits ou arrêtés lors du traitement par l'osilodrostat (voir rubrique 4.4).

Inducteurs enzymatiques puissants

Il conviendra d'être prudent lorsque des médicaments concomitants qui sont de puissants inducteurs de plusieurs enzymes (p. ex rifampicine) sont introduits ou arrêtés lors du traitement par l'osilodrostat (voir rubrique 4.4).

Effets de l'osilodrostat sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Parce que l'osilodrostat et son principal métabolite M34.5 peuvent inhiber et/ou potentialiser plusieurs enzymes et transporteurs, il conviendra d'être prudent lorsque l'osilodrostat est administré de façon concomitante avec des substrats sensibles d'enzymes ou transporteurs ayant un index thérapeutique étroit. Les données disponibles sur ces interactions sont résumées ci-dessous (voir également la rubrique 5.2).

Etudes cliniques

Dans une étude chez des volontaires sains (n=20) utilisant une dose unique de 50 mg d'osilodrostat associée à plusieurs autres médicaments, l'osilodrostat s'est révélé être un faible inhibiteur des CYP2D6 et CYP3A4/5, un inhibiteur faible à modéré du CYP2C19 et un inhibiteur modéré du CYP1A2.

- CYP2D6 – ratio de la moyenne géométrique de l'ASC de 1,5 pour le dextrométhorphan (substrat du CYP2D6) lorsqu'il est administré avec l'osilodrostat par rapport à lorsqu'il est administré seul.
- CYP3A4 – ratio de la moyenne géométrique de l'ASC de 1,5 pour le midazolam (substrat du CYP3A4) lorsqu'il est administré avec l'osilodrostat par rapport à lorsqu'il est administré seul.
- CYP2C19 – ratio de la moyenne géométrique de l'ASC de 1,9 pour l'oméprazole (substrat du CYP2C19) lorsqu'il est administré avec l'osilodrostat par rapport à lorsqu'il est administré seul. Cependant, un signal d'inhibition temps-dépendante a été observé *in vitro*, ainsi la conséquence résultant d'une administration répétée est incertaine. L'osilodrostat doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré en association avec des substrats sensibles du CYP2C19 qui ont un index thérapeutique étroit.
- CYP1A2 – ratio de la moyenne géométrique de l'ASC de 2,5 pour la caféine (substrat du CYP1A2) lorsqu'il est administré avec l'osilodrostat par rapport à lorsqu'il est administré seul. Cependant, un signal d'induction du CYP1A2 a été observé *in vitro*, ainsi la conséquence résultant d'une administration répétée est incertaine. L'osilodrostat doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré en association avec des substrats sensibles du CYP1A2 qui ont un index thérapeutique étroit, tels que la théophylline et la tizanidine.

Dans une étude chez des volontaires sains (n=24), l'osilodrostat (30 mg deux fois par jour pendant 7 jours avant administration concomitante avec un contraceptif oral combiné contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel pendant 5 jours) n'a pas eu d'effet clinique significatif sur l'ASC et la C_{max} de l'éthinylestradiol (ratios des moyennes géométriques respectivement de 1,03 et 0,88) et l'ASC du lévonorgestrel (ratio des moyennes géométriques : 1,02). La C_{max} du lévonorgestrel diminue légèrement en dehors de l'intervalle d'acceptation de la bioéquivalence (ratio des moyennes géométriques : 0,86; intervalle de confiance à 90% : 0,737-1,00). Les effets d'une période d'induction plus longue et de l'interaction avec d'autres contraceptifs hormonaux n'ont pas été étudiés (voir aussi les rubriques 4.4 et 4.6).

Données in vitro

Les données *in vitro* pour l'osilodrostat et son principal métabolite M34.5 suggèrent un potentiel à la fois d'inhibition et d'induction du CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5, un potentiel d'inhibition temps-dépendante du CYP2C19 et une inhibition potentielle du CYP2E1 et UGT1A1. Il ne peut être exclu que l'osilodrostat puisse affecter l'exposition des substrats sensibles à ces enzymes.

Des données *in vitro* pour l'osilodrostat et son métabolite principal M34.5 suggèrent un potentiel d'inhibition du OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 et MATE1. Il ne peut être exclu que l'osilodrostat puisse affecter l'exposition des substrats sensibles à ces transporteurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Sur la base de données précliniques, l'osilodrostat peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Un test de grossesse avant de commencer le traitement est recommandé chez les femmes en âge de procréer. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins une semaine après l'arrêt du traitement. En cas d'utilisation d'autres contraceptifs hormonaux que la combinaison orale d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel, une contraception mécanique supplémentaire est recommandée (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de l'osilodrostat chez la femme enceinte sont inexistantes ou limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Isturisa n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'osilodrostat ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Isturisa et pendant au moins une semaine après arrêt du traitement.

Fertilité

Aucune information n'est disponible concernant l'effet de l'osilodrostat sur la fertilité humaine. Des études sur l'animal ont montré des effets sur le cycle menstruel et une réduction de la fertilité des rats femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Isturisa peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus du risque de sensations vertigineuses et de fatigue (voir rubrique 4.8) et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou utiliser de machines si ces symptômes apparaissent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude pivot de phase III avec l'osilodrostat ont été l'insuffisance surrénalienne (51%), la fatigue (44%), les œdèmes (21%), les vomissements (22%), les nausées (42%) et les céphalées (34%).

L'effet indésirable le plus grave associé à l'utilisation de l'osilodrostat est l'insuffisance surrénalienne (voir aussi les rubriques 4.2 et 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables (Tableau 1) sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante. Dans chaque groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie

selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 Événements indésirables

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Terme préférentiel*
Affections endocriniennes	Très fréquent	Insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypokaliémie, perte d'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées
	Fréquent	Syncope
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements, nausée, diarrhée, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Très fréquent	Rash
	Fréquent	Hirsutisme**, acné**
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, œdème
	Fréquent	Malaise
Investigations	Très fréquent	Augmentation du taux sanguin de testostérone**, augmentation du taux sanguin de corticotrophine (ACTH)
	Fréquent	Allongement du QT à l'électrocardiogramme, augmentation des transaminases
* Certains termes correspondent au regroupement de deux termes préférentiels MedDRA ou plus qui ont été jugés similaires sur le plan clinique. Le terme « insuffisance surrénalienne » comprend les termes carence en glucocorticoïdes, insuffisance corticosurrénale aiguë, syndrome de sevrage des stéroïdes, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol.		
** Catégorie de fréquence « très fréquent » chez les femmes		

Description d'effets indésirables sélectionnés

L'inhibition du CYP11B1 par l'osilodrostat est associée à une accumulation de précurseurs corticostéroïdes et à une augmentation de la testostérone. Dans une étude clinique avec l'osilodrostat, les taux moyens de testostérone chez les patientes ont augmenté, passant d'abord d'un taux normal élevé à l'inclusion à un taux au-delà de la limite supérieure de la normale. Ces tendances se sont inversées lorsque le traitement a été interrompu. L'augmentation de la testostérone était associée à des cas légers à modérés d'hirsutisme ou d'acné chez un sous-groupe de patients.

Des valeurs de l'ACTH supérieures à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez certains patients atteints de la maladie de Cushing traités par l'osilodrostat dans les études cliniques (voir rubrique 5.1) et pourraient être associées à des valeurs de cortisol en dessous de la limite inférieure de la normale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner un hypocorticisme sévère. Les signes et symptômes évocateurs d'un hypocorticisme peuvent inclure des nausées, des vomissements, de la fatigue, une hypotension, une douleur abdominale, une perte d'appétit, des sensations vertigineuses et une syncope.

En cas de suspicion de surdosage, Isturisa doit être interrompu, les concentrations de cortisol doivent être vérifiées et, si nécessaire, une supplémentation en corticostéroïdes doit être instaurée. Une surveillance étroite peut être nécessaire, incluant la surveillance de l'intervalle QT, de la pression artérielle, du glucose, et de l'équilibre hydro-électrolytique, jusqu'à ce que l'état du patient soit stable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de corticoïdes. Code ATC : H02CA02

Mécanisme d'action

L'osilodrostat est un inhibiteur de la synthèse du cortisol. Il inhibe puissamment la 11 β -hydroxylase (CYP11B1), enzyme responsable de l'étape finale de biosynthèse du cortisol dans la glande surrénale.

L'inhibition du CYP11B1 est associée à l'accumulation de précurseurs tels que le 11-désoxycortisol et à l'accélération de la biosynthèse des hormones surrénaliennes, y compris des androgènes. Dans la maladie de Cushing, la chute de la concentration plasmatique de cortisol stimule également la sécrétion d'ACTH via le mécanisme de rétrocontrôle qui accélère la biosynthèse des stéroïdes (voir rubrique 4.8).

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude approfondie portant sur l'intervalle QT (n=86 hommes et femmes, volontaires sains) avec l'osilodrostat, les différences de durée maximale de l'intervalle QTcF comparativement au placebo étaient de 1,73 ms (IC à 90% : 0,15 ;3,31) à la dose de 10 mg et de 25,38 ms (IC à 90 % : 23,53 ; 27,22) à une dose supra-thérapeutique de 150 mg. Sur la base d'une extrapolation de ces résultats, l'allongement maximal moyen à la dose maximale recommandée de 30 mg est estimé à +5,3 ms.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'osilodrostat chez les patients atteints de la maladie de Cushing ont été évaluées dans une étude prospective de phase III (étude C2301) utilisant le concept d'essai randomisé de retrait. L'étude consistait en une période de 26 semaines en ouvert de traitement par l'osilodrostat dans un seul bras, suivie d'une période de 8 semaines au cours de laquelle les patients étaient randomisés selon un rapport de 1:1 dans un bras osilodrostat ou un bras placebo suivi d'une période de traitement en ouvert par l'osilodrostat.

Les critères d'éligibilité comprenaient la maladie de Cushing (avec confirmation de l'origine hypophysaire de l'hormone corticotrope en excès), et une valeur moyenne de cortisol libre urinaire (CLUm, dérivé de trois collectes d'urine de 24 heures) supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) au moment de la sélection.

Au total, 137 patients adultes ont été inclus. L'âge moyen était de 41,2 ans et la majorité des patients étaient des femmes (77%). Sept patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Le traitement antérieur comprenait une chirurgie hypophysaire chez 88% des patients et un traitement médical antérieur chez 75% des patients. Les concentrations moyenne et médiane initiales de CLUm étaient respectivement de 1006,0 nmol/24h et de 476,4 nmol/24h (LSN : 138 nmol/24h). A l'inclusion, les comorbidités

comprenaient l'hypertension (67,9% des patients), l'obésité (29,9%), le diabète sucré (21,9%) et l'ostéoporose (27,7%).

Les patients ont reçu une dose initiale de 2 mg d'osilodrostat deux fois par jour et la dose pouvait être augmentée en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance durant une période initiale de 12 semaines. Les patients sans autre augmentation de dose au cours des 12 semaines suivantes et avec une CLUm \leq LSN à la 24^{ème} semaine ont été randomisés selon un rapport de 1:1 à la 26^{ème} semaine pour recevoir soit l'osilodrostat, soit un placebo d'aspect identique pendant 8 semaines (période d'arrêt randomisée en double aveugle), suivie par une administration d'osilodrostat en ouvert pour le reste de l'étude. À la 26^{ème} semaine, 71 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour continuer à recevoir l'osilodrostat (n=36) ou pour passer au placebo (n=35). Les patients qui n'étaient pas éligibles à la randomisation à la 24^{ème} semaine (n=47) ont poursuivi le traitement par l'osilodrostat en ouvert.

L'objectif principal était de comparer la proportion de répondeurs complets à la 34^{ème} semaine (fin de la période d'arrêt randomisé de 8 semaines) entre les patients randomisés poursuivant le traitement actif et ceux recevant le placebo. Pour le critère de jugement primaire, une réponse complète a été définie comme une valeur de CLUm \leq LSN à la 34^{ème} semaine. Les patients dont la dose a été augmentée au cours de la période d'arrêt du traitement randomisé ou qui ont interrompu le traitement randomisé ont été considérés comme non-répondeurs. Le critère de jugement secondaire principal était le taux de réponse complète à la 24^{ème} semaine. Les patients chez qui la dose a été augmentée entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaines et les patients sans évaluation valide du CLUm à la 24^{ème} semaine ont été comptés comme non-répondeurs pour le critère de jugement secondaire principal.

L'étude a atteint ses critères de jugement primaire et secondaires principaux (Tableau 2).

Les concentrations médianes de CLUm ont diminué à 62,5 nmol/24h à la 12^{ème} semaine (variation de -84,1% par rapport à l'inclusion, n=125), à 75,5 nmol/24h à la 24^{ème} semaine (-82,3%, n=125) et 63,3 nmol/24h à la 48^{ème} semaine (-87,9%, n=108).

Tableau 2 Résultats principaux : étude de phase III chez des patients atteints de la maladie de Cushing (étude C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Critère de jugement primaire : Proportion de répondeurs à la fin de la période d'arrêt randomisée (34 ^{ème} semaine) n (%) (IC à 95%)	31 (86,1) (70,5 ; 95,3)	10 (29,4) (15,1 ; 47,5)	
Différence de taux de réponse (odds ratio) : osilodrostat vs placebo	13,7 (3,7; 53,4) valeur p bilatérale <0,001		
Critères de jugement secondaires	Tous les patients N=137		
Critère de jugement secondaire principal : proportion avec CLUm \leq LSN à la 24 ^{ème} semaine et sans augmentation de dose après la 12 ^{ème} semaine (IC à 95%)	72 (52,6%) (43,9 ; 61,1)		
Taux de réponse complète de CLUm (CLUm \leq LSN) à la 48 ^{ème} semaine	91 (66,4%) (57,9 ; 74,3)		
Valeur médiane du CLUm et variation du pourcentage à la 48 ^{ème} semaine	63,3 nmol/24 h (-87,9%)		
CLUm : cortisol libre urinaire moyen ; LSN : limite supérieure de la normale ; IC : intervalle de confiance ; réponse : CLUm \leq LSN.			

Des améliorations des paramètres cardiovasculaires et métaboliques ont été observées (Tableau 3) et 85,6% des patients dont l'évaluation était disponible ont montré une amélioration d'au moins une caractéristique physique de la maladie de Cushing à la 48^{ème} semaine.

Tableau 3 Paramètres cardiovasculaires et métaboliques

	Inclusion	24^{ème} semaine	48^{ème} semaine
Pression artérielle systolique (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Poids (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Tour de taille (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

Le traitement par l'osilodrostat a également entraîné une amélioration des résultats rapportés par les patients. Des améliorations supérieures à la différence minimale importante établie (DMI) ont été observées sur la qualité de vie des patients atteints de syndrome de Cushing (score total, sous-échelle des Problèmes Physiques et sous-échelle des Problèmes Psychosociaux), sur l'indice d'utilité EQ 5D et sur les scores BDI II (dépression). Le score total moyen de qualité de vie du Cushing a été amélioré en passant de 42,2 à l'inclusion à 58,3 (+14,1 ; variation de + 52,4% par rapport à l'inclusion) à la 48^{ème} semaine.

L'efficacité de l'osilodrostat a également été évaluée dans le cadre de l'étude C1201 chez neuf patients adultes japonais présentant des causes non hypophysaires du syndrome de Cushing. L'étude incluait des patients atteints d'un adénome surrénalien (n=5), d'un syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH (n=3) et d'une hyperplasie surrénale macronodulaire ACTH (n=1), et consistait en une période de titration de la dose de 12 semaines (dose initiale à 2 mg deux fois par jour), une période de traitement d'entretien de 36 semaines et une extension à long terme optionnelle. À la 12^{ème} semaine (critère de jugement primaire), une réponse complète (CLUm ≤ LSN) a été observée chez 6 patients (66,7%) et une réponse partielle (diminution du CLUm d'au moins 50%) chez un patient supplémentaire (11,1%). La dose médiane moyenne utilisée dans l'étude était de 2,6 mg/jour (intervalle de 1,3 à 7,5 mg/jour). La durée moyenne du traitement dans cette étude a été de 24 semaines et l'exposition à long terme a été limitée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Isturisa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hyperfonction corticosurrénale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'osilodrostat est un composé hautement soluble et hautement perméable (BCS de classe 1). Il est rapidement absorbé ($t_{max} \sim 1$ h) et l'absorption orale chez l'homme est supposée quasiment complète. L'état d'équilibre est atteint au 2^{ème} Jour.

L'administration concomitante avec des aliments n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'absorption. Dans une étude sur des volontaires sains (n=20), l'administration d'une dose unique de 30 mg d'osilodrostat avec un repas très riche en graisse a entraîné une réduction modérée de l'ASC et de la C_{max} de 11% et 21%, respectivement, et le t_{max} médian a été retardé de 1 à 2,5 heures.

Aucune accumulation cliniquement pertinente n'a été observée dans les études cliniques. Un taux d'accumulation de 1,3 a été estimé pour l'intervalle de doses de 2 à 30 mg.

Distribution

Le volume de distribution apparent médian (V_z/F) de l'osilodrostat est d'environ 100 litres. La liaison

aux protéines de l'osilodrostat et de son principal métabolite M34.5 est faible (moins de 40 %) et indépendante de la concentration. Le rapport entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique de l'osilodrostat est de 0,85.

L'osilodrostat n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3.

Biotransformation

Dans une étude ADME chez des volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 50 mg d'osilodrostat- ^{14}C , le métabolisme a été considéré comme la principale voie de clairance de l'osilodrostat car environ 80% de la dose était excrétée sous forme de métabolites. Les trois principaux métabolites retrouvés dans le plasma (M34.5, M16.5 et M24.9) ont représenté respectivement 51%, 9% et 7% de la dose. M34.5 et M24.9 ont tous les deux des demi-vies plus longues que l'osilodrostat et une certaine accumulation est prévisible avec l'administration deux fois par jour. La diminution de la contribution de l'osilodrostat au niveau de l'ASC de la radioactivité en fonction du temps après l'administration a étroitement coïncidé avec une augmentation correspondante de la contribution de M34.5.

Treize métabolites ont été caractérisés dans l'urine, les trois principaux métabolites étant M16.5, M22 (un glucuronide de M34.5) et M24.9, représentant respectivement 17, 13 et 11% de la dose. La formation du principal métabolite urinaire M16.5 (N-glucuronide direct) a été catalysée par UGT1A4, 2B7 et 2B10. Moins de 1% de la dose a été excrété sous forme de M34.5 (osilodrostat di-oxygéné) dans l'urine, mais 13% de la dose ont été identifiés sous forme de M22 (glucuronide de M34.5). La formation de M34.5 n'a pas été médiée par les CYP.

Plusieurs enzymes du CYP et les UDP-glucuronosyltransférases contribuent au métabolisme de l'osilodrostat et aucune enzyme seule ne contribue à plus de 25% à la clairance totale. Les principales enzymes CYP impliquées dans le métabolisme de l'osilodrostat sont CYP3A4, 2B6 et 2D6. La contribution totale des CYP est de 26%, la contribution totale des UGT est de 19% et le métabolisme non médié par les CYP ni médié par les UGT a contribué à ~50 % à la clairance totale. De plus, l'osilodrostat a montré une perméabilité intrinsèque élevée, un faible efflux et un impact modéré des inhibiteurs sur le taux d'efflux *in vitro*. Cela suggère que la possibilité d'interactions médicamenteuses cliniques avec des médicaments administrés de manière concomitante qui inhibent les transporteurs ou une seule enzyme CYP ou UGT est faible.

Les données *in vitro* indiquent que les métabolites ne contribuent pas à l'effet pharmacologique de l'osilodrostat.

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'osilodrostat est d'environ 4 heures.

Dans une étude ADME, la majeure partie (91%) de la dose radioactive d'osilodrostat était éliminée dans les urines, et une quantité minime dans les fèces (1,6% de la dose). Le faible pourcentage de la dose éliminée dans l'urine sous la forme d'osilodrostat inchangé (5,2%) indique que le métabolisme est la principale voie de clairance chez l'homme.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition (ASC_{inf} et C_{max}) a augmenté de façon plus que proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses thérapeutiques.

Interactions médicamenteuses (voir également section 4.5)

Les données *in vitro* indiquent que ni l'osilodrostat ni son métabolite principal M34.5 n'inhibe les enzymes et transporteurs suivants à des concentrations cliniquement pertinentes : CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 et MATE2-K. Etant donné que

l'exposition au M34.5 n'a pas été déterminée après une administration répétée, la pertinence clinique des résultats d'interactions médicamenteuses *in vitro* pour M34.5 est inconnue.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique

Dans une étude de phase I chez 33 sujets présentant divers degrés de fonction hépatique, traités avec une dose unique de 30 mg d'osilodrostat, l'ASC_{inf} était respectivement 1,4 et 2,7 fois plus élevée dans les cohortes d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) et sévère (Child Pugh C). La C_{max} était 15 et 20% plus faible dans les cohortes modérées et sévères. La demi-vie terminale est passée à 9,3 heures et 19,5 heures dans les cohortes modérées et sévères. Une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition. Le taux d'absorption n'a pas été affecté par le degré d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Dans une étude de phase I chez 15 sujets présentant différents degrés de fonction rénale utilisant une dose unique de 30 mg d'osilodrostat, une exposition systémique comparable a été observée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère, une insuffisance rénale terminale ou une fonction rénale normale.

Race/ethnie et poids corporel

La biodisponibilité relative était environ 20% plus élevée chez les patients asiatiques que chez les autres groupes ethniques. Il n'a pas été démontré que le poids était un facteur déterminant de cette différence.

Âge et sexe

L'âge et le sexe n'ont eu aucun impact significatif sur l'exposition à l'osilodrostat chez l'adulte. Le nombre de patients âgés dans les études cliniques était limité (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicités à doses répétées

Dans les études de toxicité à doses répétées menées chez la souris, le rat et le chien, le système nerveux central, le foie, les organes reproducteur femelles et les glandes surrénales étaient les principaux organes cibles. Dans les études à long terme (26 et 39 semaines), la DSENO (dose sans effet nocif observable) pour les effets hépatiques, pour les effets sur la reproduction et pour les effets surrénaux était au moins quatre fois supérieure à l'exposition clinique humaine d'après l'ASC. Des effets sur le SNC (agressivité, hypersensibilité au toucher et augmentation ou diminution de l'activité) ont été observés chez le rat, la souris et le chien. La DSENO pour les effets sur le SNC était environ deux fois supérieure à la C_{max} humaine libre chez les espèces les plus sensibles.

Carcinogénicité et mutagénicité

Les essais de génotoxicité réalisés *in vitro* dans des systèmes bactériens et *in vitro* et *in vivo* dans des systèmes mammifères avec et sans activation métabolique n'indiquent pas de risque significatif chez l'Homme. Dans les études de carcinogénicité chez le rat et la souris, il a été observé une incidence accrue d'adénome/carcinome hépatocellulaire (à des doses plus faibles chez les mâles que chez les femelles) et des modifications néoplasiques d'adénome/carcinome folliculaire thyroïdien (chez le rat mâle uniquement). Les résultats sont probablement spécifiques aux rongeurs et considérés comme non pertinents pour l'Homme.

Fertilité et toxicité reproductive

Des études sur la reproduction chez le lapin et le rat ont montré une embryotoxicité, une foetotoxicité (des résorptions augmentées et une viabilité foetale diminuée, une diminution du poids foetal, des malformations externes et des malformations viscérales et squelettiques) et une tératogénicité à des

doses toxiques pour la mère. La DSENO était égale à 10 fois l'exposition humaine (ASC) dans une étude de développement pré et post-natal et égale à 8 à 73 fois l'exposition humaine (ASC) dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat. La DSENO maternelle et fœtale dans l'étude de développement embryofœtal chez le lapin était égale à 0,6 fois l'exposition humaine (ASC).

Toxicité juvénile

Les résultats des études de toxicité chez les rats juvéniles concordaient largement avec ceux observés dans les études sur les rats adultes. Une maturation sexuelle retardée a été observée à des doses élevées sans effet sur la performance globale de reproduction ni sur les paramètres après une période de récupération de 6 semaines. Il n'y a eu aucun effet sur la croissance des os longs ou sur le comportement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Mannitol
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc

Comprimé de 1 mg

Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Comprimé de 5 mg

Oxyde de fer jaune(E172)

Comprimé de 10 mg

Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur

d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette Alu/Alu de 10 comprimés.

Boîtes contenant 60 comprimés (6 plaquettes de 10 comprimés).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Isturisa 1 mg comprimé pelliculé

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg comprimé pelliculé

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg comprimé pelliculé

EU/1/19/1407/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

09 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isturisa 1 mg comprimés pelliculés
osilodrostat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'osilodrostat (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1407/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Isturisa 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isturisa 1 mg comprimés
osilodrostat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Rare Diseases

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isturisa 5 mg comprimés pelliculés
osilodrostat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'osilodrostat (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1407/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Isturisa 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isturisa 5 mg comprimés
osilodrostat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Rare Diseases

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isturisa 10 mg comprimés pelliculés
osilodrostat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'osilodrostat (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1407/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Isturisa 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Isturisa 10 mg comprimés
osilodrostat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Rare Diseases

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Isturisa 1 mg comprimé pelliculé
Isturisa 5 mg comprimé pelliculé
Isturisa 10 mg comprimé pelliculé
osilodrostat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Isturisa et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isturisa ?
3. Comment prendre Isturisa ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Isturisa ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Isturisa et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est ce que Isturisa

Isturisa est un médicament dont la substance active est l'osilodrostat.

Dans quel cas Isturisa est il utilisé

Isturisa est utilisé dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez l'adulte, une maladie dans laquelle le corps fabrique de trop grandes quantités d'une hormone appelée cortisol. Un excès de cortisol peut entraîner divers symptômes, comme une prise de poids (en particulier autour de la taille), un visage très rond, une tendance à avoir des bleus facilement, des règles irrégulières, un excès de poils sur le corps et le visage et une sensation générale de faiblesse, de fatigue ou de malaise.

Comment Isturisa agit-il

Isturisa bloque l'enzyme principale permettant la synthèse du cortisol dans les glandes surrénales, ce qui a pour effet une diminution de la sur-production de cortisol et une amélioration des symptômes du syndrome de Cushing endogène.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Isturisa

Ne prenez jamais Isturisa

- si vous êtes allergique à l'osilodrostat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Isturisa.

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin avant de prendre Isturisa :

- si vous avez un problème cardiaque ou une anomalie du rythme cardiaque, comme des battements de coeur irréguliers, notamment une maladie appelée syndrome du QT long (allongement de l'intervalle QT).
- si vous avez une maladie du foie ; votre médecin pourrait avoir besoin de modifier votre dose d'Isturisa.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez deux ou plus des symptômes suivants pendant votre traitement par Isturisa. Cela peut indiquer que vous souffrez d'insuffisance surrénalienne (faibles concentrations de cortisol) :

- faiblesse
- sensations vertigineuses
- fatigue
- manque d'appétit
- nausées (envie de vomir)
- vomissements

Examens avant et pendant le traitement

Votre médecin effectuera des examens sanguins et/ou urinaires avant le début du traitement puis régulièrement pendant le traitement. Le but est de détecter toute anomalie éventuelle dans les concentrations de magnésium, de calcium et de potassium, et également de mesurer les concentrations de cortisol. En fonction des résultats, votre médecin pourra adapter votre dose.

Ce médicament peut entraîner un effet indésirable (appelé allongement de l'intervalle QT) affectant la fonction cardiaque. Ainsi, votre médecin surveillera cet effet en effectuant un électrocardiogramme (ECG) avant le début du traitement, puis pendant le traitement.

Dans le cas où votre syndrome de Cushing est dû à une tumeur bénigne (appelée adénome) située dans l'hypophyse, votre médecin peut envisager l'arrêt du traitement si un scanner de l'hypophyse montre que l'adénome s'est étendu aux régions adjacentes.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé pour les patients de moins de 18 ans, en raison du manque de données chez ces patients.

Autres médicaments et Isturisa

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important que vous en parliez si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les médicaments qui peuvent avoir un effet indésirable (appelé allongement de l'intervalle QT) sur la fonction cardiaque. Ceux-ci comprennent les médicaments utilisés pour un rythme cardiaque anormal, tels que la quinidine, le sotalol et l'amiodarone; les médicaments utilisés pour les allergies (antihistaminiques); les antidépresseurs tels que l'amitriptyline et les médicaments pour les troubles mentaux (antipsychotiques); les antibiotiques, y compris les types suivants: macrolides, fluoroquinolones ou imidazole; et les autres médicaments utilisés dans la maladie de Cushing (pasireotide, kétoconazole)
- la théophylline (utilisée pour traiter les problèmes respiratoires) ou la tizanidine (utilisée pour traiter les douleurs musculaires et les crampes musculaires)

Grossesse et allaitement

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement à moins que votre docteur vous ait conseillé de le faire. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose. Interrogez votre médecin sur la nécessité d'utiliser une contraception avant de commencer à utiliser l'osilodrostat.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations vertigineuses et une fatigue peuvent survenir pendant le traitement par Isturisa. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous ressentez ces symptômes.

3. Comment prendre Isturisa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale usuelle est de deux comprimés de 1 mg deux fois par jour (environ toutes les 12 heures). Les patients ayant une origine asiatique et les patients présentant une maladie du foie pourrait avoir besoin d'une dose initiale plus faible (un comprimé de 1 mg deux fois par jour).

Lorsque vous aurez commencé le traitement, votre médecin pourra modifier votre dose. Cela dépendra de votre réponse au traitement. La dose maximale recommandée est de 30 mg deux fois par jour.

Les comprimés d'Isturisa sont à prendre par voie orale, avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus d'Isturisa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Isturisa que vous n'auriez dû et que vous ne vous sentez pas bien (par exemple : si vous vous sentez faible, vous avez une sensation d'étourdissement, de fatigue ou des nausées ou si vous avez besoin de vomir), ou si une autre personne que vous prend accidentellement votre médicament, contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital pour demander conseil. Un traitement médical pourrait s'avérer nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Isturisa

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Attendez le moment de la prochaine prise et prenez-la au moment prévu.

Si vous arrêtez de prendre Isturisa

N'arrêtez pas de prendre Isturisa sans l'avis de votre médecin. Si vous arrêtez votre traitement par Isturisa, vos symptômes peuvent réapparaître.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Soyez particulièrement attentif à ce qui suit :

- Informez immédiatement votre médecin si vous présentez un trouble cardiaque ou un trouble du rythme cardiaque, comme des battements rapides et irréguliers même au repos, des palpitations cardiaques, des pertes de conscience ou évanouissements (cela pourrait être le signe d'une affection appelée allongement de l'intervalle QT, un effet indésirable qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez deux des symptômes suivants ou plus: faiblesse, étourdissements, fatigue (épuisement), manque d'appétit, nausées (envie de vomir), vomissements. Cela peut indiquer que vous souffrez d'insuffisance surrénalienne (faibles concentrations de cortisol), un effet indésirable qui peut affecter plus d'1 personne sur 10. L'insuffisance surrénalienne apparaît lorsque Isturisa réduit trop la concentration de cortisol ce qui peut se produire plus probablement pendant les périodes de stress intense. Votre médecin

corrige ce problème grâce à un médicament à base d'hormone ou en adaptant la dose d'Isturisa.

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- vomissement
- nausées (envie de vomir)
- diarrhées
- douleur abdominale
- fatigue (épuiement)
- accumulation de liquide entraînant un gonflement (œdème), en particulier au niveau des chevilles
- tests sanguins anormaux (augmentation des taux de testostérone, augmentation des taux d'adrenocorticotrophine, aussi connue sous le nom d'ACTH, taux faibles de potassium)
- diminution de l'appétit
- sensations vertigineuses
- myalgie (douleur musculaire)
- arthralgie (douleur articulaire)
- maux de tête
- rash
- pression artérielle basse (hypotension)

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- battements du cœur rapides (tachycardie)
- sensation générale de malaise
- résultats anormaux des tests de la fonction hépatique
- évanouissement (syncope)
- croissance excessive des poils sur le visage ou le corps (hirsutisme)
- acné

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Isturisa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Isturisa

- La substance active est l'osilodrostat. Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg, 5 mg ou 10 mg

- d'osilodrostat.
- Les autres composants sont:
 - Dans le noyau du comprimé : cellulose microcristalline, mannitol, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.
 - Dans le pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxydes de fer (E172, voir ci-dessous), macrogol et talc.
 - Isturisa 1 mg comprimés pelliculés contient de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.
 - Isturisa 5 mg comprimés pelliculés contient de l'oxyde de fer jaune.
 - Isturisa 10 mg comprimés pelliculés contient de l'oxyde de fer jaune, de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer noir.

Comment se présente Isturisa et contenu de l'emballage extérieur

Isturisa est disponible en conditionnement de 60 comprimés pelliculés.

Les comprimés de 1 mg sont jaune pâle, ronds et portent l'inscription « Y1 » d'un côté et « NVR » de l'autre côté. Diamètre approximatif de 6,1 mm.

Les comprimés de 5 mg sont jaunes, ronds et portent l'inscription « Y2 » d'un côté et « NVR » de l'autre côté. Diamètre approximatif de 7,1 mm.

Les comprimés de 10 mg sont brun orangé pâle, ronds et portent l'inscription « Y3 » d'un côté et « NVR » de l'autre côté. Diamètre approximatif de 9,1 mm.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le

représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

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

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Ísland

Recordati AB.
Sími: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'osilodrostat, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur la myalgie et l'arthralgie provenant d'essais cliniques et de notifications spontanées, y compris dans certains cas un lien temporel étroit et un dé-challenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'osilodrostat et la myalgie et l'arthralgie constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC en a conclu que les informations à propos des produits contenant de l'osilodrostat devaient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'osilodrostat, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'osilodrostat demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées pour les informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.