

Isturisa[®]
(fosfato de osilodrostate)

Recordati Rare Diseases Comércio de
Medicamentos Ltda.

Comprimidos revestidos
1 mg
5 mg

Bula Profissional

ISTURISA®

fosfato de osilodrostate

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 1 mg ou 5 mg: embalagem com 60 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 1,431 mg de fosfato de osilodrostate (equivalente a 1 mg de osilodrostate).

Cada comprimido revestido contém 7,155 mg de fosfato de osilodrostate (equivalente a 5 mg de osilodrostate).

Excipientes: celulose microcristalina, manitol, estearato de magnésio, dióxido de silício e croscarmelose sódica.

Revestimento: hipromelose, dióxido de titânio, óxidos de ferro, macrogol e talco.

- Comprimidos revestidos de 1mg contém óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.
- Comprimidos revestidos de 5mg contém óxido de ferro amarelo.

Contém corante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Isturisa® (fosfato de osilodrostate) é indicado para o tratamento da Síndrome de Cushing endógena em adultos.

2. RESULTADOS DA EFICÁCIA**Dados de segurança pré-clínicos****Toxicidade de dose repetida**

Em estudos de toxicidade de dose repetida realizados em camundongos, ratos e cães, observou-se que o sistema nervoso central, o fígado, órgãos reprodutivos femininos e a glândula adrenal foram os principais órgãos-alvo. O NOAEL para efeitos hepáticos, nos órgãos reprodutivos e adrenais em estudos de longo prazo (26 e 39 semanas) foi de pelo menos quatro vezes a exposição clínica humana com base na AUC. Foram observados achados referentes ao sistema nervoso central (agressão, hipersensibilidade ao toque e aumento ou diminuição da atividade) em ratos, camundongos e cães. O NOAEL para os efeitos no sistema nervoso central foi aproximadamente 2 vezes a C_{max} livre humana, com base nas espécies mais sensíveis.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Ensaio de genotoxicidade conduzidos in vitro em sistemas bacterianos e in vitro e in vivo em sistemas mamíferos, com e sem ativação metabólica, não indicam um risco relevante em humanos. Em estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos, observou-se um aumento na incidência de adenoma/carcinoma hepatocelular (em doses mais baixas em machos do que em fêmeas) e alterações neoplásicas de adenoma/carcinoma folicular da tireoide (apenas em ratos machos). Essas descobertas são, provavelmente, específicas de roedores e não são consideradas relevantes para os humanos.

Fertilidade e toxicidade reprodutiva

Estudos reprodutivos em coelhos e ratos demonstraram embriotoxicidade, fetotoxicidade (aumento de reabsorções e diminuição da viabilidade fetal, diminuição do peso fetal, malformações externas e variações viscerais e esqueléticas) e teratogenicidade, em doses tóxicas para a mãe. O NOAEL foi 10 vezes a exposição humana (AUC) em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, e de 8 a 73 vezes a exposição humana (AUC) em um estudo de fertilidade em ratos e desenvolvimento embrionário inicial. O NOAEL materno e fetal no estudo de desenvolvimento embrionário-fetal em coelhos foi 0,6 vezes a exposição humana (AUC).

Toxicidade juvenil

Os resultados nos estudos de toxicidade em ratos jovens foram, em grande parte, consistentes com os observados nos estudos em ratos adultos. Foi observada maturação sexual retardada em doses elevadas, sem efeitos no desempenho reprodutivo global ou parâmetros após um período de recuperação de 6 semanas. Não houve efeitos no crescimento ósseo longo ou desempenho comportamental.

Eficácia e segurança clínica

A eficácia e segurança de fosfato de osilodrostate em pacientes com a síndrome de Cushing endógena em adultos foram avaliadas em dois estudos de fase III multicêntricos (estudos C2301 e C2302).

O estudo C2301 é um estudo de retirada randomizada (RW), e o estudo C2302 é duplo-cego, randomizado de fosfato de osilodrostate em comparação com placebo.

Estudo C2301

O estudo C2301 consistiu em um período de 26 semanas de tratamento aberto de braço único com fosfato de osilodrostate, seguido de um período de retirada randomizada duplo-cego de 8 semanas, no qual os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem fosfato de osilodrostate ou placebo, e um período subsequente de 14 semanas de tratamento aberto com fosfato de osilodrostate. Os pacientes que mantiveram o benefício clínico com o fosfato de osilodrostate poderiam continuar num período de extensão de longo prazo até que o último paciente atingisse a semana 72, a fim de coletar mais dados de eficácia e segurança.

Os critérios de elegibilidade incluíram a Doença de Cushing (com confirmação da fonte pituitária do excesso de hormônio adrenocorticotrófico) e um valor médio de cortisol livre na urina (mUFC, derivado de três coletas de urina de 24 horas) maior que 1,5 vezes o valor de referência máximo durante a triagem.

Um total de 137 pacientes adultos foram envolvidos. A idade média dos pacientes foi de 41,2 anos, e a maioria eram mulheres (77%). Sete pacientes possuíam idade igual ou superior à 65 anos. A terapia prévia incluiu cirurgia hipofisária em 88% dos pacientes e terapia medicamentosa em 75% dos pacientes. Os níveis médio e mediano de mUFC na linha de base foram de 1006,0 nmol/24h (7 x ULN) e 476,4 nmol/24h (3 x ULN), respectivamente (ULN: 138 nmol/24h). As comorbidades na linha de base incluíram hipertensão (67,9% dos pacientes), obesidade (29,9%), diabetes mellitus (21,9%), e osteoporose (27,7%).

Os pacientes receberam uma dose inicial de 2mg de fosfato de osilodrostate duas vezes ao dia, e a dose poderia ser ajustada de acordo com a resposta individual e tolerabilidade de cada paciente durante um período inicial de 12 semanas. Pacientes que não tiveram mais aumentos de dose durante as 12 semanas seguintes, e com mUFC \leq ULN na semana 24, foram randomizados em uma proporção de 1:1 na semana 26 para receber fosfato de osilodrostate ou placebo por 8 semanas (período de retirada randomizado duplo-cego), seguido pela administração de fosfato de osilodrostate durante o restante do estudo. Na semana 26, 71 pacientes foram randomizados em uma proporção 1:1 para continuar recebendo fosfato de osilodrostate (n=36), ou para passar a receber placebo (n=35). Os pacientes que não foram elegíveis para a randomização na semana 24 (n=47) continuaram em tratamento aberto com fosfato de osilodrostate. Dezenove pacientes foram descontinuados antes da semana 26. 113 pacientes completaram a semana 48, e 106 pacientes entraram na fase de extensão. Outros 8 pacientes descontinuaram entre a semana 48 e a semana 72.

O desfecho primário do estudo era comparar a proporção de pacientes que apresentaram resposta completa na semana 34 (final do período de descontinuação randomizada de 8 semanas) entre pacientes randomizados para continuar o tratamento ativo e placebo. Para o desfecho primário, uma resposta completa foi definida como valor de mUFC \leq ULN na semana 34. Pacientes que tiveram sua dose aumentada durante o período de descontinuação randomizada ou que descontinuaram o tratamento randomizado foram considerados como não respondedores. O desfecho secundário principal foi a avaliação da taxa de resposta completa na semana 24. Os pacientes que tiveram aumento na dose entre as semanas 12 e 24 e pacientes sem avaliação válida de mUFC na semana 24 foram considerados como não respondedores para o desfecho secundário principal.

Resultados

O estudo C2301 atingiu seus desfechos primários e secundários principais (Tabela 1). Os níveis de mUFC diminuíram para 62,5 nmol/24h (-84,1% em relação ao valor inicial, n=125) na semana 12, para 75,5 nmol/24h (-82,3%, n=125) na semana 24 e para 63,3 nmol/24h (-87,9%, n=108) na semana 48 e para 64 nmol/24h (-86,6%, n=96) na semana 72.

O tempo médio para a primeira mUFC normal, com o escalonamento de dose usado no estudo, foi de 41 dias.

Tabela 1 – Resultados principais: Estudo de Fase III em pacientes com doença de Cushing (estudo C2301)

	Fosfato de osilodrostate n=36	Placebo n=34	
Desfecho primário: Proporção de respondedores no final do período de retirada aleatória (semana 34) n (%) (IC 95%)	31 (86,1) (70,5, 95,3)	10 (29,4) (15,1, 47,5)	
Diferença na taxa de resposta Razão de probabilidade (odds ratio): fosfato de osilodrostate vs. Placebo	13,7 (3,7, 53,4) Valor de p bilateral <0,001		
Desfechos secundários			Todos os pacientes N=137
Desfecho secundário principal: Proporção de pacientes com mUFC \leq ULN na semana 24 e sem aumento da dose após a semana 12 (IC 95%)			72 (52,6%) (43,9, 61,1)
Taxa de resposta completa de mUFC (mUFC \leq ULN) na semana 48 (IC 95%)			91 (66,4%) (57,9, 74,3)
Taxa de resposta completa de mUFC (mUFC \leq ULN) na semana 72 (IC 95%)			86 (62,8%) (54,1, 70,9)

mUFC: cortisol livre urinário médio; ULN: limite superior normal; IC: intervalo de confiança; resposta: mUFC \leq ULN.

Foram observadas melhorias nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos (Tabela 2) e 85,6% dos pacientes com avaliações disponíveis mostraram uma melhoria em pelo menos uma característica física da doença de Cushing na semana 48. Com o acompanhamento mais longo, mantiveram-se as melhoras dos parâmetros cardiovasculares e metabólicos e as características físicas da doença de Cushing.

Tabela 2 – Parâmetros cardiovasculares e metabólicos

	Estado inicial	Semana 24	Semana 48
Pressão arterial sistólica (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Peso corporal (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Circunferência da cintura (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
“Hemoglobina glicada (%)”	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

O tratamento com fosfato de osilodrostate também resultou em uma melhora nos resultados relatados pelos pacientes. Foram observadas melhorias em relação ao valor inicial acima da diferença mínima importante (MID) estabelecida para a pontuação de qualidade de vida (QoL) em Cushing (pontuação total, subescala de Problemas Físicos e subescala de Questões Psicossociais), índice de utilidade EQ-5D e pontuações no BDI-II (depressão). A pontuação média total do Cushing QoL melhorou de 42,2 no valor inicial para 58,3 (+14,1; aumento de +52,4% em relação ao valor inicial) na semana 48. As melhorias observadas durante a fase principal foram mantidas durante a fase de extensão.

Estudo C2302

O estudo C2302 utilizou um desenho duplo-cego e controlado por placebo em 74 pacientes adultos (dos quais 73 foram tratados) com doença de Cushing (DC). O estudo foi composto por uma fase central de 12 semanas de um período duplo-cego, controlado por placebo, seguido por um período de tratamento aberto de 36 semanas com fosfato de osilodrostate. Os critérios de elegibilidade incluíram um valor médio de cortisol livre urinário (mUFC, derivado de três coletas de urina de 24 horas) maior que 1,3 vezes o limite superior da normalidade (ULN=138 nmol/24h) na triagem e uma confirmação da fonte hipofisária do excesso de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH).

A idade média dos pacientes incluídos foi de 41,2 anos, e 84% deles eram do sexo feminino. No geral, 87,7% haviam sido submetidos a cirurgia antes do início do estudo e 12,3% dos pacientes haviam recebido radioterapia antes do início do estudo. As seguintes comorbidades relevantes foram relatadas no histórico médico dos pacientes incluídos: hipertensão (61,6%), obesidade (13,7%), diabetes mellitus (11,0%) e osteoporose (26,0%). Os níveis medianos e médios de mUFC na linha de base foram 340,3 nmol/24h (2,5 x ULN) e 431,7 nmol/24h (3 x ULN), respectivamente.

Na linha de base, os pacientes foram alocados aleatoriamente de forma 2:1 para receber fosfato de osilodrostate 2 mg duas vezes ao dia ou placebo correspondente; a dose poderia ser aumentada gradualmente em intervalos de 3 semanas até 20 mg duas vezes ao dia. Ao final do período randomizado duplo-cego de 12 semanas, todos os pacientes foram tratados abertamente com fosfato de osilodrostate. A dose inicial foi de 2 mg duas vezes ao dia. Os pacientes que receberam uma dose diária <2 mg duas vezes ao dia durante as 12 semanas da fase duplo-cega, randomizada e controlada por placebo, continuaram com sua última dose do Período 1, independentemente do tratamento.

O desfecho primário do estudo foi comparar a proporção de respondedores completos (mUFC < ULN) no final do período de 12 semanas controlado por placebo entre os pacientes randomizados para fosfato de osilodrostate e os randomizados para placebo. Os pacientes que interromperam o tratamento randomizado ou descontinuaram o estudo durante o período controlado por placebo foram considerados não respondedores. O principal desfecho secundário foi avaliar a proporção de respondedores completos em ambos os braços combinados na semana 36 (mUFC < ULN) em pacientes que receberam fosfato de osilodrostate. As reduções de dose e as interrupções temporárias de dose por motivos de segurança não impediram que os pacientes fossem contados como respondedores completos para o principal desfecho secundário.

Resultados

No estudo C2302, o desfecho primário de eficácia (proporção de respondedores completos no final do período de 12 semanas controlado por placebo) foi atingido.

Tabela 3 – Resultados do desfecho primário – Estudo de fase III (C2302)

	Fosfato de osilodrostate N=48	Placebo N=25	
Desfecho primário: Taxa de resposta completa no final do período de 12 semanas controlado por placebo (95% CI*)	37 (77.1) (62.7,88.0)	2 (8.0) (1.0,26.0)	
Diferença na taxa de resposta Razão de probabilidade (odds ratio): fosfato de osilodrostate vs. Placebo	43.4 (7.1, 343.2) valor de p bilateral < 0.0001		
Desfechos secundários			All patients N=73
Desfecho secundário principal: Proporção de resposta completa após 36 semanas de tratamento com fosfato de osilodrostate em ambos os braços combinados (IC 95%)			59/73 (80.8%) (69.9, 89.1)

mUFC: cortisol livre urinário médio; ULN: limite superior do normal; IC: intervalo de confiança; resposta: mUFC < ULN.

De modo geral, a mUFC diminuiu consistentemente durante o tratamento com fosfato de osilodrostate. A mUFC mediana foi reduzida de 342,2 nmol/24h (2,5 x ULN) na linha de base para 49,2 nmol/24h (0,4xULN; alteração da linha de base -83,6%) na semana 12 em pacientes tratados com fosfato de osilodrostate, enquanto a mUFC mediana dos pacientes com placebo passou de 297,6 nmol/24h (2,2 x ULN) na linha de base para 305,5 nmol/24h (2,2 x ULN; alteração da linha de base +4,5%).

O tempo médio para a primeira mUFC normal, com o escalonamento de dose usado no estudo, foi de 35 dias em pacientes tratados com fosfato de osilodrostate.

O tratamento com fosfato de osilodrostate demonstrou uma melhora nos parâmetros clínicos e metabólicos relacionados ao sistema cardiovascular (por exemplo, glicemia em jejum, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), peso e circunferência da cintura) associados à DC. A melhora nesses parâmetros já foi observada no final do período controlado por placebo (semana 12) e mantida durante o período de tratamento aberto (semana 12 a 48).

Durante o período controlado por placebo, houve uma tendência de mais pacientes no braço que recebeu fosfato de osilodrostate apresentarem melhora nas características físicas da DC em relação ao grupo que recebeu placebo. As exceções foram nos domínios de rubor facial, estrias e atrofia muscular proximal.

Outras causas da síndrome de Cushing (SC)

A eficácia do fosfato de osilodrostate também foi avaliada em nove pacientes adultos japoneses com outras causas da síndrome de Cushing (adenoma adrenal, síndrome da corticotropina ectópica e hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH; estudo C1201). Na semana 12 (desfecho primário), uma resposta completa (mUFC ≤ ULN) foi observada em 6 pacientes (66,7%) e uma resposta parcial (diminuição do mUFC em pelo menos 50%) em um paciente adicional (11,1%). A dose média utilizada no estudo foi de 2,6 mg/dia (faixa de 1,3-7,5 mg/dia). A duração média do tratamento neste estudo foi de 24 semanas, e a exposição de longo prazo foi limitada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-corticoesteroides, código ATC: H02CA02

Mecanismo de ação

Fosfato de osilodrostate é um inibidor da síntese de cortisol, e age inibindo a enzima 11β-hidroxiase (CYP11B1), responsável pela etapa final da biossíntese do cortisol na glândula adrenal.

A inibição da CYP11B1 está associada à acumulação de precursores, como o 11-desoxicortisol, e à aceleração da biossíntese adrenal, incluindo andrógenos. Na doença de Cushing, a redução na concentração de cortisol plasmático também estimula a secreção de ACTH, através do mecanismo de feedback, o qual acelera a biossíntese de esteroides.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo completo de intervalo QT (n=86 voluntários saudáveis, homens e mulheres) com fosfato de osilodrostate, as diferenças máximas na duração do intervalo QTcF em relação ao placebo foram de 1,73 ms (IC 90%: 0,15, 3,31) na dose de 10 mg e de 25,38 ms (IC 90%: 23,53, 27,22) em uma dose supratrapêutica de 150 mg. Com base na interpolação desses resultados, estima-se que o prolongamento máximo médio na dose mais alta recomendada de 30 mg seja de +5,3 ms.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Fosfato de osilodrostate é um composto altamente solúvel e permeável (BCS classe 1). É rapidamente absorvido (t_{max} de aproximadamente 1 h), e supõe-se que a absorção oral em humanos seja quase completa. A estabilidade é atingida no dia 2.

A co-administração de Isturisa® com alimento não afetou a absorção numa escala clinicamente significativa. Em um estudo com voluntários saudáveis (n=20), a administração de uma única dose de 30 mg de fosfato de osilodrostate com uma refeição rica em gordura resultou em uma redução modesta da AUC (área sob a curva) e C_{max} (concentração máxima) em 11% e 21%, respectivamente, e o t_{max} (tempo para alcançar a concentração máxima) mediano foi atrasado de 1 para 2,5 horas.

Não foi observado acúmulo clinicamente relevante em estudos clínicos. Foi estimada uma taxa de acumulação de 1,3 para a faixa de dose de 2 a 30 mg.

Distribuição

O volume aparente médio de distribuição do fosfato de osilodrostate é de, aproximadamente, 100 litros. A ligação proteica do fosfato de osilodrostate e de seu principal metabólito M34.5 é baixa (menos de 40%) e independente da concentração. A razão entre a concentração de fosfato de osilodrostate no sangue e no plasma é de 0,85. O fosfato de osilodrostate não é um substrato para os transportadores OATP1B1 ou OATP1B3.

Biotransformação

Em um estudo ADME humano em indivíduos saudáveis após a administração de uma dose única de 50 mg de [¹⁴C]-osilodrostate, o metabolismo foi considerado sua via de depuração mais importante, já que cerca de 80% da dose foi excretada na forma de metabólitos. Os três principais metabólitos no plasma (M34.5, M16.5 e M24.9) representam 51%, 9% e 7% da dose, respectivamente. Ambos M34.5 e M24.9 possuem meia-vida maior que o osilodrostate, e espera-se algum acúmulo com a dosagem duas vezes ao dia. Foi constatada uma diminuição na contribuição do fosfato de osilodrostate para a área sob a curva de radioatividade (AUC) ao longo do tempo após a dose, o que ocorreu em paralelo com um aumento correspondente na contribuição de M34.5.

Treze metabólitos foram caracterizados na urina, sendo os três principais: M16.5, M22 (um glucuronídeo de M34.5) e M24.9, com 17%, 13% e 11% da dose, respectivamente. A formação do metabólito M16.5 (N-glucuronídeo direto), majoritário na urina, foi catalisada pela UGT1A4, 2B7 e 2B10. Menos de 1% da dose foi excretada como M34.5 (osilodrostate di-oxigenado) na urina, mas 13% da dose foi identificada como M22 (glucuronídeo M34.5). A formação de M34.5 não foi mediada pela CYP.

Múltiplas enzimas CYP e UDP glicuronosiltransferases (UGT) participam do metabolismo do osilodrostate, e nenhuma enzima isolada contribui com mais de 25% da depuração total. As principais enzimas CYP envolvidas no metabolismo do fosfato de osilodrostate são CYP3A4, 2B6 e 2D6. A contribuição total das enzimas CYP é de 26%; das enzimas UGT, 19%; foi demonstrado que o metabolismo mediado por outras vias além de CYP e UGT contribuem com aproximadamente 50% da depuração total. Além disso, fosfato de osilodrostate apresentou uma alta permeabilidade intrínseca, baixa taxa de efluxo e impacto modesto dos inibidores sobre a taxa de efluxo in vitro. Isso sugere que o potencial para interações clínicas interações medicamentosas clínicas com produtos medicinais administrados concomitantemente que inibem transportadores ou uma única enzima CYP ou UGT é baixo. Os dados in vitro indicam que os metabólitos não contribuem para o efeito farmacológico do fosfato de osilodrostate.

Eliminação

A meia-vida de eliminação do fosfato de osilodrostate é de aproximadamente 4 horas. Num estudo ADME, a maioria da dose radioativa de fosfato de osilodrostate (91%) foi eliminada na urina, com apenas a menor parte eliminada nas fezes (1,6% da dose). A pequena percentagem da dose eliminada na urina como fosfato de osilodrostate inalterado (5,2%) indica que o metabolismo é a principal via de eliminação em humanos.

Linearidade/ Não linearidade

A exposição (AUC_{inf} e C_{max}) aumentou de forma mais do que proporcional à dose dentro da faixa de dose terapêutica.

Interação medicamentosa

Dados in vitro indicam que nem o fosfato de osilodrostate nem o seu principal metabólito M34.5 inibem as seguintes enzimas e transportadores em concentrações clinicamente relevantes: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 e MATE2-K. Uma vez que a exposição a M34.5 ainda não foi determinada após doses repetidas, a relevância clínica dos resultados das interações medicamentosas in vitro para M34.5 é desconhecida.

Comprometimento hepático

Em um estudo de Fase I com 33 indivíduos com diferentes graus de função hepática, utilizando uma dose única de 30 mg de fosfato de osilodrostate, a AUC_{inf} (área sob a curva extrapolada até o infinito) foi 1,4 e 2,7 vezes maior nos grupos com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C), respectivamente. A C_{max} (concentração máxima) foi 15% e 20% menor nos grupos com comprometimento hepático moderado e grave. A meia-vida terminal aumentou para 9,3 horas e 19,5 horas nos grupos com comprometimento hepático moderado e grave, respectivamente. O comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) não influenciou significativamente a exposição. A taxa de absorção não foi afetada pelo grau de comprometimento hepático.

Comprometimento renal

Em um estudo de Fase I com 15 indivíduos com diferentes graus de função renal, utilizando uma dose única de 30 mg de fosfato de osilodrostate, foi observada exposição sistêmica comparável em indivíduos com comprometimento renal grave, doença renal em estágio final e função renal normal.

Idade e gênero

A idade e o gênero não tiveram impacto significativo na exposição ao fosfato de osilodrostate em adultos. O número de pacientes idosos nos estudos clínicos foi limitado.

Raça/etnia e peso corporal

A biodisponibilidade relativa foi aproximadamente 20% maior em pacientes asiáticos em comparação com outras etnias. O peso corporal não foi considerado um determinante importante dessa diferença.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade ao fosfato de osilodrostate ou a qualquer outro componente de Isturisa®.

Este medicamento é contraindicado para pacientes menores de 18 anos de idade.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê. Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipocortisolismo

A inibição da síntese de cortisol pelo fosfato de osilodrostate tem levado a eventos relacionados ao hipocortisolismo, como a síndrome de retirada de cortisol (diminuição sintomática dos níveis de cortisol, mas ainda acima do limite inferior da faixa normal) e insuficiência adrenal (níveis de cortisol abaixo da faixa normal).

Os níveis de cortisol devem ser monitorados em intervalos regulares, uma vez que eventos relacionados ao hipocortisolismo podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento e após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se monitoramento adicional, especialmente durante condições de aumento da demanda de cortisol, como estresse físico ou psicológico, ou durante mudanças no uso de medicamentos concomitantes que possam afetar a exposição ao fosfato de osilodrostate. Recomenda-se o uso de métodos laboratoriais que não apresentem reatividade significativa com precursores do cortisol, como o 11-desoxicortisol, que podem aumentar durante o tratamento com fosfato de osilodrostate.

Os pacientes devem ser alertados para os sinais e sintomas associados ao hipocortisolismo (por exemplo, náuseas, vômitos, fadiga, dor abdominal, perda de apetite e tontura).

Pacientes sintomáticos devem ser monitorados quanto à hipotensão, hiponatremia, hipercalemia e/ou hipoglicemia. Se houver suspeita de hipocortisolismo, os níveis de cortisol devem ser medidos, e deve-se considerar a redução temporária da dose ou interrupção do tratamento com fosfato de osilodrostate. Após a descontinuação do fosfato de osilodrostate a supressão do cortisol pode persistir por meses, independentemente da dose administrada, e pode exigir monitoramento adicional. Se necessário, a substituição por corticosteroides deve ser iniciada. O uso de Isturisa® pode ser retomado após a resolução dos sintomas em uma dose menor, desde que os níveis de cortisol estejam acima do limite inferior da normalidade na ausência de substituição por glicocorticoide.

Prolongamento do intervalo QT

Em um estudo abrangente do intervalo QT, o fosfato de osilodrostate foi associado a um prolongamento do intervalo QT dependente da dose (aumento médio máximo estimado do QTcF em +5,3 ms na dose recomendada mais alta de 30 mg), o que pode causar arritmias cardíacas. Reações adversas de prolongamento do intervalo QT e achados clinicamente relevantes de ECG foram relatados em estudos clínicos.

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado antes do início do tratamento com Isturisa®, dentro de uma semana após o início do tratamento e posteriormente, conforme indicado clinicamente. Se o intervalo QTc exceder 480 ms antes ou durante o tratamento, é recomendada consulta cardiológica. Pode ser necessária redução temporária da dose ou interrupção do tratamento.

Qualquer hipocalemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia deve ser corrigida antes da administração de Isturisa®, e os níveis de eletrólitos devem ser monitorados periodicamente durante o tratamento.

Isturisa® deve ser utilizado com cautela, e a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, tais como síndrome congênita do intervalo QT longo; doença cardiovascular significativa (incluindo insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio recente, angina instável, taquicardia ventricular sustentada, bloqueio cardíaco avançado e bradiarritmias clinicamente significativas); e uso de produtos medicinais concomitantes conhecidos por prolongar o intervalo QT. Se Isturisa® for usado em pacientes com esses fatores de risco, é recomendado um monitoramento mais frequente do ECG.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Crescimento do tumor corticotrófico

A interrupção do tratamento com Isturisa® deve ser considerada em pacientes que desenvolvem invasão tumoral corticotrófica comprovada por ressonância magnética durante o tratamento.

Uso concomitante com fortes inibidores de enzima e indutores

Recomenda-se cautela e monitoramento mais próximo ao administrar produtos medicinais que inibem ou induzem fortemente múltiplas enzimas, quando introduzidos ou descontinuados durante o tratamento com Isturisa®, pois eles podem afetar a exposição ao fosfato de osilodrostate e podem resultar em risco de eventos adversos (devido a um aumento potencial na exposição) ou de eficácia reduzida (devido a uma diminuição potencial na exposição).

Populações especiais

Mulheres férteis

Com base nos dados pré-clínicos, fosfato de osilodrostate pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida. As pacientes devem ser avisadas sobre o potencial risco para o feto e sobre a necessidade de utilizar um método contraceptivo. Recomenda-se um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento em mulheres com potencial de engravidar, e uso de métodos contraceptivos eficazes durante e por pelo menos uma semana após o tratamento. Se são utilizados contraceptivos hormonais que não sejam a combinação oral de etinilestradiol e levonorgestrel, recomenda-se o uso de um método anticoncepcional adicional de barreira.

Isturisa não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil sem a utilização de métodos contraceptivos.

Gravidez (Categoria C)

Não há dados suficientes sobre o uso de Isturisa® em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram que o uso de Isturisa® apresenta toxicidade reprodutiva.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se o fosfato de osilodrostate/seus metabólitos são excretados no leite humano, e um risco para os recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Isturisa® e por pelo menos uma semana após o tratamento.

Fertilidade

Não há informações acerca do efeito de fosfato de osilodrostate na fertilidade humana. Estudos em animais demonstraram que há efeitos no ciclo menstrual e redução da fertilidade em ratos fêmeas.

Idosos

Não há evidências que sugiram que seja necessário ajuste de dose em pacientes com 65 anos de idade ou mais. No entanto, os dados sobre o uso de fosfato de osilodrostate nessa população são limitados, e, portanto, o uso de Isturisa® deve ser feito com cautela nesse grupo etário.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de Isturisa® em pacientes com menos de 18 anos de idade não foi avaliada. Não há dados disponíveis.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Isturisa® possui uma pequena influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser advertidos sobre o potencial de tontura e fadiga, e devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se esses sintomas ocorrerem.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potenciais interações farmacodinâmicas

Coadministração de fosfato de osilodrostate com outros medicamentos que afetam o intervalo QT podem levar ao seu prolongamento em pacientes que possuem alterações no ritmo cardíaco. Um período de washout deve ser considerado quando o fosfato de osilodrostate substituir outros produtos que afetam o intervalo QT, como a pasireotida e cetoconazol.

Potenciais interações farmacocinéticas

O potencial de interações clínicas medicamentosas com medicamentos administrados concomitantemente que inibem os transportadores ou uma única enzima CYP ou UGT é baixo. Como o fosfato de osilodrostate e seu metabólito principal, M34.5, podem inibir e/ou induzir múltiplas enzimas e transportadores, é recomendada cautela quando fosfato de osilodrostate for co-administrado com substratos sensíveis de enzimas de transportadores com um índice terapêutico estreito.

Fortes inibidores ou indutores de enzimas

Recomenda-se cautela ao introduzir ou interromper medicamentos coadministrados que inibem fortemente ou induzem fortemente (como a rifampicina) várias enzimas durante o tratamento com fosfato de osilodrostate, pois eles podem afetar sua exposição e resultar em risco de eventos adversos (devido a um aumento potencial na exposição) ou diminuição da eficácia (devido a uma diminuição potencial na exposição).

Estudos clínicos

Em um estudo com voluntários saudáveis (n=20) utilizando uma dose única de 50 mg de fosfato de osilodrostate e um coquetel de medicamentos sonda, verificou-se que o fosfato de osilodrostate é um inibidor leve da CYP2D6 e CYP3A4/5, um inibidor leve a moderado da CYP2C19 e um inibidor moderado da CYP1A2.

- CYP2D6 - Razão de média geométrica da área sob a curva (AUC) de 1,5 para dextrometorfano (substrato da CYP2D6) quando administrado com fosfato de osilodrostate em comparação com a administração isolada.
- CYP3A4 - Razão de média geométrica da AUC de 1,5 para o midazolam (substrato da CYP3A4) quando administrado com fosfato de osilodrostate em comparação com a administração isolada.
- CYP2C19 - Razão de média geométrica da AUC de 1,9 para o omeprazol (substrato da CYP2C19) quando administrado com fosfato de osilodrostate em comparação com a administração isolada. No entanto, foi observado um sinal in vitro de inibição dependente do tempo, e, portanto, as consequências após doses repetidas são incertas. O fosfato de osilodrostate deve ser usado com cautela quando coadministrado com substratos sensíveis da CYP2C19 que possuam uma estreita margem terapêutica.
- CYP1A2 - Razão de média geométrica da AUC de 2,5 para a cafeína (substrato da CYP1A2) quando administrada com fosfato de osilodrostate em comparação com a administração isolada. No entanto, foi observado um sinal in vitro de indução da CYP1A2, e, portanto, as consequências após doses repetidas são incertas. O fosfato de osilodrostate deve ser usado com cautela quando coadministrado com substratos sensíveis da CYP1A2 que possuam uma estreita margem terapêutica, como a teofilina e a tizanidina.

Em um estudo com voluntários saudáveis (n=24), o fosfato de osilodrostate (30 mg duas vezes ao dia por 7 dias antes da administração concomitante com um contraceptivo oral combinado contendo 0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel e continuou por mais 5 dias) não teve um efeito clinicamente significativo na AUC e concentração sérica máxima (C_{max}) do etinilestradiol (razão de média geométrica: 1,03 e 0,88, respectivamente) e AUC do levonorgestrel (razão de média geométrica: 1,02). A C_{max} do levonorgestrel ficou ligeiramente fora da faixa de aceitação de bioequivalência (razão de média geométrica: 0,86; intervalo de confiança de 90%: 0,737-1,00). Os efeitos de um período de indução mais longo e a interação com outros contraceptivos hormonais não foram estudados.

Dados in vitro

Dados in vitro para o fosfato de osilodrostate e seu principal metabólito M34.5 sugerem um potencial tanto para inibição quanto para indução das enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5, um potencial para inibição dependente do tempo da CYP2C19, e um potencial inibitório para a CYP2E1 e UGT1A1. Não pode ser excluído que o fosfato de osilodrostate possa afetar a exposição de substratos sensíveis para essas enzimas.

Dados in vitro para o fosfato de osilodrostate e seu principal metabólito M34.5 sugerem um potencial inibitório para OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 e MATE1. Não pode ser excluído que o fosfato de osilodrostate possa afetar a exposição de substratos sensíveis para esses transportadores.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de validade

36 meses à partir da data de fabricação, quando armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Armazene o medicamento em sua embalagem original, a fim de protegê-lo da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Os comprimidos revestidos de 1mg são amarelo-claro, redondos, biconvexos com borda chanfrada, sem sulco e com relevo contendo o número 1 gravado em um dos lados. Seu diâmetro aproximado é de 6,1mm.

Os comprimidos revestidos de 5mg são amarelos, redondos, biconvexos com borda chanfrada, sem sulco e com relevo contendo o número 5 gravado em um dos lados. Seu diâmetro aproximado é de 7,1mm.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes em endocrinologia ou medicina interna e com acesso a instalações apropriadas para monitorar as respostas bioquímicas, uma vez que a dose deve ser ajustada para atender às necessidades terapêuticas do paciente, com base na normalização dos níveis de cortisol.

Dose recomendada

A dose inicial recomendada é de 2 mg de fosfato de osilodrostate duas vezes ao dia. Para pacientes de ascendência asiática, a dose inicial recomendada é de 1 mg duas vezes ao dia.

A dose pode ser gradualmente ajustada (inicialmente por incrementos de dose de 1 ou 2 mg) com base na resposta individual e na tolerabilidade do paciente, com o objetivo de normalizar os níveis de cortisol. Recomenda-se que os níveis de cortisol (por exemplo, cortisol livre urinário de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) sejam monitorados a cada 1-2 semanas até que a resposta clínica adequada seja mantida. Posteriormente, um monitoramento menos frequente pode ser considerado conforme indicado clinicamente, a menos que haja motivos para monitorização adicional. Os aumentos de dose não devem ocorrer com mais frequência do que uma vez a cada 1-2 semanas, e devem ser orientados pelos resultados das avaliações de cortisol e pela resposta clínica individual.

A dose de fosfato de osilodrostate deve ser reduzida, ou o tratamento deve ser temporariamente interrompido, se os níveis de cortisol estiverem abaixo do limite inferior do normal, ou se houver uma rápida diminuição dos níveis de cortisol para níveis inferiores ao considerado normal, ou se o paciente apresentar sinais ou sintomas sugestivos de hipocortisolismo. O uso de Isturisa® pode ser retomado após a resolução dos sintomas em uma dose menor, desde que os níveis de cortisol estejam acima do limite inferior da normalidade na ausência de substituição por glicocorticoide. Tratamento de outras reações adversas suspeitas em qualquer momento durante o tratamento também pode exigir uma redução temporária da dose ou a interrupção temporária do tratamento.

A dose de manutenção usual em estudos clínicos variou entre 2 e 7 mg duas vezes ao dia.

A dose máxima recomendada de Isturisa® é de 30 mg duas vezes ao dia.

Se a dose for esquecida, o paciente deverá tomar a dose prescrita no próximo horário agendado; a próxima dose não deve ser dobrada.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal. Os níveis de cortisol livre urinário (UFC) devem ser interpretados com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, devido à redução na excreção de UFC. Métodos alternativos para monitoramento do cortisol devem ser considerados nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a dose inicial recomendada é de 1 mg duas vezes ao dia. Para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), a dose inicial recomendada é de 1 mg uma vez por dia à noite, com titulação inicial para 1 mg duas vezes por dia.

Os dados sobre a utilização em pacientes com insuficiência hepática são limitados. Pode ser necessária monitorização mais frequente da função adrenal em pacientes com insuficiência hepática durante a titulação da dose.

Modo de Administração

Uso oral. Isturisa® pode ser utilizado com ou sem a ingestão de alimento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Um total de 210 pacientes com doença de Cushing foram tratados com fosfato de osilodrostate nos estudos pivotais de fase III.

A reação adversa mais frequente (incidência $\geq 10\%$) reportada nos estudos pivotais de fase III (C2301 e C2302) com Isturisa® foram insuficiência adrenal, fadiga, edema, vômito, náusea, diminuição do apetite, cefaléia, tontura, hipotensão, artralgia, mialgia, taquicardia e aumento de testosterona no sangue.

O perfil de segurança do Isturisa® foi geralmente consistente em todos os tipos de síndrome de Cushing estudados em ensaios clínicos.

Reações Adversas

As reações adversas estão listadas na Tabela 4 por classe de sistema de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$) e muito rara ($\leq 1/10.000$):

Tabela 4: Eventos Adversos mais frequentes relatados nos estudos pivotais de fase III com fosfato de osilodrostate

Classificação Sistema Órgão	Frequência e Termo preferido*
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Frequência desconhecida: Neutropenia
Distúrbios endócrinos	Muito comum: insuficiência adrenal
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum: hipocalcemia, diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso central	Muito comum: tontura, cefaleia Comum: síncope
Distúrbios cardíacos	Muito comum: taquicardia
Distúrbios vasculares	Muito comum: hipotensão
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum: vômitos, náusea, diarreia, dor abdominal
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Muito comum: erupção cutânea, hirsutismo**, acne**
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum: mialgia, artralgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum: fadiga, edema Comum: mal-estar
Investigações	Muito comum: testosterona no sangue aumentada**, corcitolofina no sangue aumentada Comum: Prolongamento do intervalo QT, aumento de transaminase

*Alguns termos denotam termos agrupados de dois ou mais termos preferenciais da MedDRA que foram considerados clinicamente semelhantes. O termo "insuficiência adrenal" inclui os termos deficiência de glicocorticóides, insuficiência adrenocortical aguda, síndrome de abstinência de esteróides, diminuição do cortisol livre na urina, diminuição do cortisol.

**Observado em pacientes mulheres.

Descrição de reações adversas selecionadas

A inibição da CYP11B1 pelo fosfato de osilodrostate está associada à acumulação de precursores de esteroides adrenais e aumento dos níveis de testosterona. Em um estudo clínico com fosfato de osilodrostate, os níveis médios de testosterona em pacientes do sexo feminino aumentaram de valores considerados normais no início do estudo para valores acima do limite superior da faixa normal. Os aumentos foram revertidos quando o tratamento foi interrompido. O aumento de testosterona foi associado a casos leves a moderados de hirsutismo ou acne em um subconjunto de pacientes.

Foram observados valores do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) acima de 10 vezes o limite superior do normal em alguns pacientes com doença de Cushing tratados com fosfato de osilodrostate nos estudos clínicos e isso pode estar associado a valores de cortisol abaixo do limite inferior do normal.

Relato de suspeita a reações adversas

Reportar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isso permite a contínua monitorização do balanço benefício/risco do medicamento. Profissionais de saúde são solicitados a reportar qualquer suspeita de reação adversa através do sistema nacional de notificação.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdose pode resultar em hipocortisolismo grave. Sinais e sintomas que sugerem hipocortisolismo incluem náusea, vômito, fadiga, hipotensão, dor abdominal, perda de apetite, tontura e síncope. Em caso de suspeita de superdosagem, o uso de Isturisa® deve ser interrompido, os níveis de cortisol devem ser verificados, e, se necessário, a suplementação de corticosteróides deve ser iniciada. Uma vigilância próxima pode ser necessária, incluindo o monitoramento do intervalo QT, pressão arterial, glicose, equilíbrio de fluidos e eletrólitos, até que a condição do paciente esteja estável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7126.0009

Produzido por:

Penn Pharmaceutical Services Limited - Tredegar, Reino Unido

Importado e Registrado por:

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda

Av. Piraíba, 355, andar 2, sala 6, Centro Comercial Jubran - Barueri - SP - Brasil

CNPJ 53.056.057/0001-79



SAC 0800 040 8009

Venda sob prescrição.

VPS4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
02/12/2024	1647365/24-4	10458- MEDICAMENTO NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP1/ VPS1	1 MG COM REV CT BL AL AL X 60 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60
07/02/2025	0179026/25-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12	30/12/2024	1772576/24-7	7162 - AFE - alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora - endereço matriz	06/01/2025	Dizeres legais: - Alteração do endereço da Recordati Rare Diseases no Brasil. - Adequação aos novos requerimentos da RDC 47/2009, que foi alterada pela RDC 768/2022, quanto aos Dizeres Legais. -- Inclusão de frases de alerta conforme RDC 770/2022 e IN 200/2022 - Alterações editoriais e	VP2/ VPS2	1 MG COM REV CT BL AL AL X 60 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60

							conforme registro		
30/05/2025	0734628/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	- Inclusão das frases de alerta sobre aleitamento e sobre uso do medicamento em mulheres em idade fértil - Inclusão de dados sobre a persistência dos sintomas de hipocortisolismo mesmo após a descontinuação do tratamento com fosfato de osilodrostate e inclusão da reação adversa de neutropenia com frequência desconhecida na bula paciente e na bula do profissional de saúde.	VP3/VPS3	1 MG COM REV CT BL AL AL X 60 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60
			-	-	-	-	-Inclusão das frases de alerta sobre aleitamento e reposicionamento das frases de alerta	VP4/VPS4	1 MG COM REV CT BL AL AL X 60 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60