

4-[(5R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1, 2-c]imidazol-5-yl]-3-fluoroben-zonitril (schéma 1) (14).

Přípravek Isturisa obsahuje osilodrostat ve formě fosfátové so-li (osilodrostat dihydrogenfosfát). Je vyráběn v tabletách o síle 1, 5 a 10 mg (13).

### Mechanismus účinku

Osilodrostat inhibuje syntézu kortizolu. Je silným inhibitorem 11 $\beta$ hydroxylázy (CYP11B1), tedy enzymu, který katalyzuje poslední stupeň biosyntézy kortizolu v nadledvinách. Osilodrostat inhibuje dále 18hydroxylázu (CYP11B2), která vede k syntéze aldosteronu (Obr. 1) (12).

### Indikace a kontraindikace

Přípravek Isturisa je indikován k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých pacientů.

Jedinou známou kontraindikací je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku (13).

### Farmakokinetické vlastnosti

Osilodrostat je vysoce rozpustná, vysoce permeabilní látka (BCS třída 1). Rychle se vstřebává ( $t_{max} \sim 1$  h) a absorpce po perorálním podání je u lidí téměř úplná. Rovnovážného stavu je dosaženo do druhého dne. Podání společně s jídlem nemá vliv na absorpci v klinicky významném rozsahu. V klinických studiích nebyla pozorována relevantní akumulace. Akumulační poměr pro rozmezí dávek 2 až 30 mg byl odhadnut na 1,3 (12). Ve studii typu ADME (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování) u zdravých dobrovolníků bylo po podání jedné 50 mg dávky osilodrostatu zjištěno, že nejpodstatnější způsob clearance osilodrostatu je metabolismus, jelikož  $\sim 80\%$  z podané dávky bylo vyloučeno ve formě metabolitů. Poločas eliminace osilodrostatu je přibližně 4 hodiny. Ve

studii ADME byla většina (91 %) dávky osilodrostatu vyloučena močí, pouze malé množství (1,6 %) bylo vyloučeno stolicí. Nízké procento dávky vyloučené močí ve formě nezměněného osilodrostatu potvrzuje, že metabolismus je hlavním způsobem clearance osilodrostatu. Věk nebo pohlaví nemají významný vliv na expozici osilodrostatu u dospělých pacientů (13, 15).

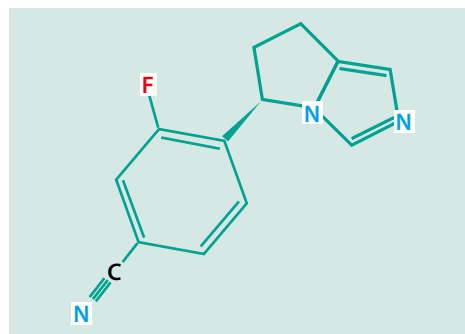
### Klinické zkušenosti

Klinické hodnocení účinnosti a bezpečnosti osilodrostatu sledoval program klinických studií fází I–IV LINC. Studie LINC 1–4 prokázaly, že osilodrostat je účinný v normalizaci koncentrace volného kortizolu v moči za 24 hodin (24h UFC, Urinary Free Cortisol) u většiny léčených pacientů a má příznivý bezpečnostní profil. Probíhající/plánované studie LINC 5–7 sledují dlouhodobou účinnost a bezpečnost osilodrostatu.

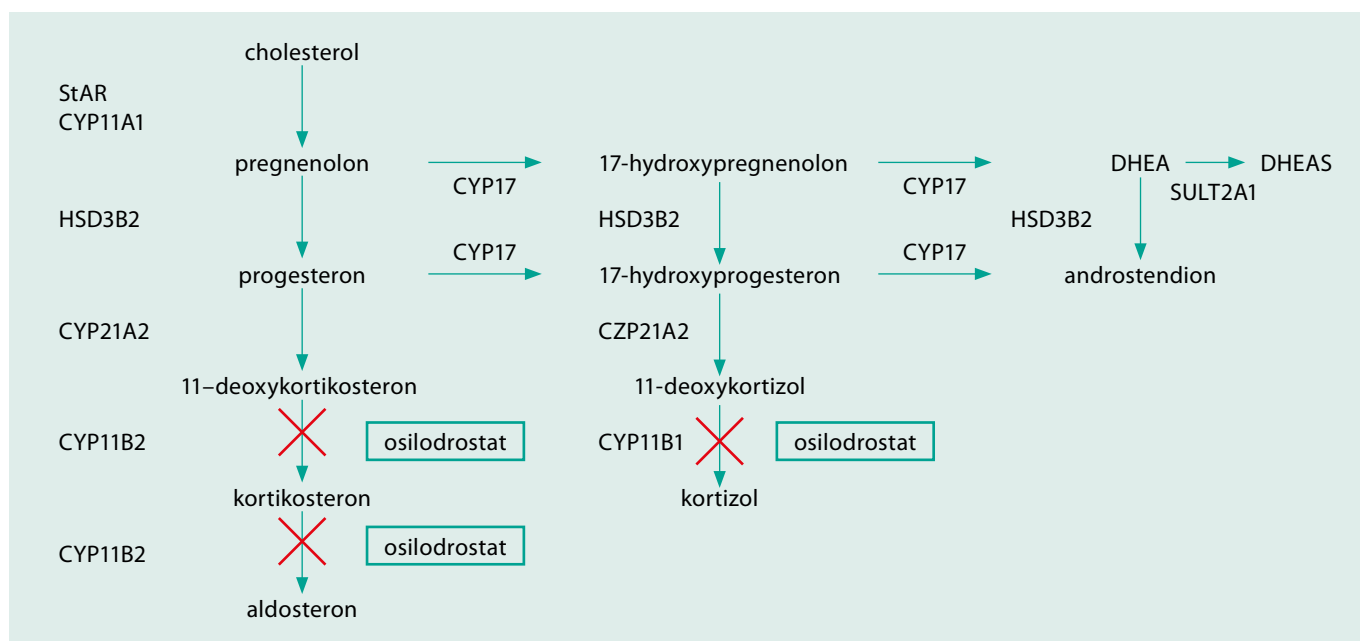
### Studie LINC 3

Klíčová studie LINC 3 (NCT02180217) byla prospektivní multicentrická otevřená studie fáze III, do níž byli zařazeni pacienti ve věku 18–75 let s potvrzenou perzistující nebo recidivující Cushingovou chorobou s mUFC (průměrnou hodnotou volného kortizolu v moči získanou ze

Schéma 1. Chemická struktura osilodrostatu podle (14)



Obr. 1. Místo působení osilodrostatu v procesu adrenální steroidogeneze; podle (12)



CYP11A1 – enzym štěpící postranní řetězec cholesterolu; CYP11B1 – 11 $\beta$ -hydroxyláza; CYP11B2 – aldosteron syntáza (18-hydroxyláza); CYP17 – steroidní 17 $\alpha$ -hydroxyláza/17,20-lyáza; CYP21A2 – 21-hydroxyláza; DHEA(S) – dehydroepiandrosteron (sulfát); HSD3B2 – 3 $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenáza-/ $\delta(5)$ - $\delta(4)$ -izomeráza; StAR – steroidogenní akutní regulační protein; SULT2A1 – sulfotransferáza