

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Истуриса, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Истуриса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Истуриса, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: осилодростат.

Истуриса, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1 мг осилодростата (в виде осилодростата фосфата).

Истуриса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг осилодростата (в виде осилодростата фосфата).

Истуриса, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг осилодростата (в виде осилодростата фосфата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Истуриса, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой светло-коричнево-желтого цвета, на одной стороне выдавлена надпись «1». На разломе таблеток видно ядро белого цвета, окруженное одним слоем оболочки.

Истуриса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета, на одной стороне выдавлена надпись «5». На разломе таблеток видно ядро белого цвета, окруженное одним слоем оболочки.

Истуриса, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжево-коричневого цвета, на одной стороне выдавлена надпись «10». На разломе таблеток видно ядро белого цвета, окруженное одним слоем оболочки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Истуриса показан к применению у взрослых для лечения болезни Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должен начинать и контролировать опытный врач-эндокринолог или терапевт, имеющий возможность проводить мониторинг биохимических показателей, поскольку дозу препарата необходимо корректировать в соответствии с клиническими потребностями пациента, так, чтобы поддерживать концентрацию кортизола в пределах референсных значений.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг 2 раза в сутки.

Дозу постепенно повышают (с шагом 1–2 мг) в зависимости от ответа на лечение и переносимости, пока не будет достигнута концентрация кортизола в пределах референсных значений.

Контролировать концентрацию кортизола в суточной моче и плазме (сыворотке) рекомендуется каждые 1–2 недели пока не будет достигнут адекватный ответ на лечение. В дальнейшем контролировать концентрацию кортизола можно реже, если не будет иных причин для дополнительного контроля (см. разделы 4.4 и 4.5).

Повышать дозу следует не чаще чем 1 раз в 1–2 недели под контролем уровня кортизола в плазме (сыворотке) и моче.

Коррекция дозы: если концентрация кортизола оказывается ниже нижней границы нормы или быстро снижается и достигает нижней части референсного диапазона либо у пациента появились клинические признаки надпочечниковой недостаточности (см. раздел 4.4), следует уменьшить дозу осилодростата или временно прекратить его прием. После того как симптомы исчезнут, лечение можно возобновить в более низкой дозе при условии, что концентрация кортизола в отсутствие заместительной терапии глюкокортикоидами превышает нижнюю границу нормы. Снижение дозы либо отмена препарата могут потребоваться и в случае развития других нежелательных явлений.

Поддерживающая доза осилодростата по данным клинических исследований составляет 2–7 мг 2 раза в сутки.

Максимальная доза препарата Истуриса составляет 30 мг 2 раза в сутки.

Пропуск дозы: при пропуске дозы пациент должен принять следующую дозу в запланированное время; удваивать следующую дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу, не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет оснований предполагать, что пациентам 65 лет и старше необходима коррекция дозы. Однако в связи со скудостью клинических данных для этой группы пациентов применять препарат Истуриса у них следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы при нарушении функции почек не требуется (см. раздел 5.2). Однако у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью необходимо проявлять осторожность при интерпретации результатов определения суточной экскреции кортизола с мочой, поскольку почечная экскреция свободного кортизола у них снижена. Для контроля ответа на терапию при сниженной функции почек лучше использовать другие методы.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по классификации Чайлда–Пью) коррекция дозы не требуется. При умеренном нарушении функции печени (класс В по классификации Чайлда–Пью) начальная доза осилодростата должна составлять 1 мг 2 раза в сутки, а при тяжелом (класс С по классификации Чайлда–Пью) лечение начинают с 1 мг 1 раз в сутки (вечером), а в качестве первого шага титрации повышают дозу до 1 мг 2 раза в сутки (см. раздел 5.2).

Данные о применении препарата Истуриса у пациентов с нарушением функции печени ограничены; возможно, на этапе титрации дозы им требуется более частый контроль функции надпочечников.

Расовая принадлежность

У пациентов азиатского происхождения рекомендуется начинать лечение с более низкой дозы, 1 мг 2 раза в сутки (см. раздел 5.2).

Дети

Эффективность и безопасность препарата у пациентов младше 18 лет не установлены.

Соответствующие данные отсутствуют.

Препарат не применяется у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к осилодростату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Истуриса показан для лечения болезни Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения: у пациентов со стойким или рецидивирующим гиперкортицизмом после хирургического вмешательства на гипофизе и/или лучевой терапии, а также у пациентов с впервые диагностированной болезнью Иценко-Кушинга, не

подвергавшихся хирургическому вмешательству по медицинским показаниям или пациентов с впервые диагностированной болезнью Иценко-Кушинга, которые отказались от хирургического лечения.

Гипокортицизм

Ингибирование синтеза кортизола осилодростатом может привести к гипокортицизму и связанным с ним явлениям, таким как синдром отмены кортизола (появление клинических признаков гипокортицизма при снижении концентрации кортизола, который, однако не опустился ниже нижней границы референсных значений) и надпочечниковая недостаточность (концентрация кортизола ниже референсных значений).

На фоне терапии, через регулярные промежутки времени, следует контролировать концентрацию кортизола (см. раздел 4.2), поскольку нежелательные явления, связанные с гипокортицизмом, могут возникнуть в любой момент во время лечения и после прекращения лечения.

Рекомендуется проведение дополнительного мониторинга, особенно в ситуациях, когда потребность в кортизоле повышается, например при стрессе и физических нагрузках, или во время смены сопутствующей фармакотерапии, что может потребовать коррекции дозы осилодростата (см. раздел 4.5).

Рекомендуется использовать лабораторные методы, которые не проявляют значительной перекрестной реактивности с предшественниками кортизола, такими как 11-дезоксикортизол, концентрация которого может увеличиваться во время лечения осилодростатом. Пациентов следует предупредить о признаках и симптомах гипокортицизма (таких как тошнота, рвота, утомляемость, боли в животе, потеря аппетита, головокружение). При наличии таких симптомов следует тщательно следить за пациентом, чтобы не пропустить артериальную гипотензию, гипонатриемию, гиперкалиемию и/или гипогликемию. При подозрении на гипокортицизм следует определить концентрацию кортизола и рассмотреть возможность временного снижения дозы или временной отмены осилодростата. После прекращения применения осилодростата подавление синтеза кортизола может сохраняться в течение нескольких месяцев, независимо от введенной дозы осилодростата, и может потребовать проведения дополнительного мониторинга.

При необходимости следует начать заместительную терапию кортикостероидами. После исчезновения симптомов прием препарата Истуриса может быть возобновлен в более низкой дозе при условии, что концентрация кортизола будет выше нижней границы нормы без заместительной терапии глюкокортикоидами.

Удлинение интервала QTc

Было показано, что прием осилодростата сопровождается дозозависимым удлинением интервала QT, среднее увеличение QTcF составило +5,3 мс при максимальной рекомендуемой дозе 30 мг осилодростата, что может приводить к нарушениям ритма сердца (см. раздел 5.1). В клинических исследованиях сообщалось о нежелательных реакциях в виде удлинения интервала QT и клинически значимых отклонениях на ЭКГ.

Необходимо регистрировать ЭКГ до начала приема осилодростата, в течение первой недели терапии и в дальнейшем при наличии клинических показаний. Если величина интервала QTc превышает 480 мс до начала или во время лечения осилодростатом, рекомендуется консультация кардиолога. Может потребоваться временное снижение дозы или прерывание приёма осилодростата.

В случае выявления гипокалиемии, гипокальциемии или гипомagneмии их необходимо скорректировать до начала приема препарата Истуриса, а во время терапии следует периодически контролировать уровни электролитов.

Препарат Истуриса следует применять с осторожностью и тщательно взвешивать соотношение пользы и риска у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, такими как:

- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- серьезные сердечно-сосудистые заболевания (включая застойную сердечную недостаточность, недавний инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, стойкую желудочковую тахикардию, выраженные нарушения проводимости и клинически значимые брадиаритмии);
- сопутствующий прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (см. раздел 4.5).

Если препарат Истуриса применяется у пациентов с этими факторами риска, рекомендуется более частый контроль ЭКГ.

Рост кортикотропиномы

Следует рассмотреть возможность прекращения терапии осилодростатом у пациентов, у которых во время лечения отмечается инвазивный рост кортикотропиномы, подтвержденный МРТ.

Одновременное применение с сильными ингибиторами и индукторами ферментов

Рекомендуется соблюдать осторожность и проводить более тщательный мониторинг при совместном применении лекарственных средств, являющихся мощными индукторами или ингибиторами изоферментов, при их назначении или отмене во время лечения осилодростатом, (см. раздел 4.5), поскольку они могут влиять на системную экспозицию осилодростата и увеличивать риск развития нежелательных явлений (при увеличении экспозиции) или снижать эффективность терапии (при уменьшении экспозиции).

Применение у женщин, способных к деторождению

Препарат Истуриса может оказать вредное воздействие на плод. До начала приема препарата Истуриса необходимо провести тест на беременность у женщин, способных к деторождению, их следует проинформировать о потенциальном риске для плода и о необходимости использования эффективных методов контрацепции во время лечения и в течение как минимум одной недели после его прекращения (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества: натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможные фармакодинамические взаимодействия

Совместное применение осилодростата с другими препаратами, влияющими на интервал QT, может привести к удлинению интервала QT у пациентов с известными нарушениями

сердечного ритма (см. разделы 4.4 и 5.1). При переходе на осилодростат с терапии другими лекарственными препаратами для лечения болезни Иценко–Кушинга, о которых известно, что они влияют на интервал QT, такими как пасиреотид или кетоконазол, следует предусмотреть период «отмывки».

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику осилодростата

Вероятность клинически значимых взаимодействий с сопутствующими лекарственными средствами, которые ингибируют транспортеры или один из изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) или УДФ-глюкуронозилтрансферазу (UGT), низка (см. раздел 5.2).

Сильные ингибиторы ферментов

Во время лечения осилодростатом следует соблюдать осторожность при назначении или отмене сопутствующей терапии сильными ингибиторами различных ферментов (см. раздел 4.4).

Сильные индукторы ферментов

Во время лечения осилодростатом следует соблюдать осторожность при назначении или отмене сопутствующей терапии сильными индукторами различных ферментов (например, рифампицином) (см. раздел 4.4).

Влияние осилодростата на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Поскольку осилодростат и его основной метаболит M34.5 могут ингибировать и/или индуцировать различные ферменты и белки-переносчики, в целом рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении осилодростата с субстратами ферментов или транспортных белков, чувствительных к данному препарату, с узким терапевтическим диапазоном. Доступные данные о взаимодействии приведены ниже (см. также раздел 5.2).

Клинические исследования

В исследовании с участием здоровых добровольцев (n = 20) при приеме однократной дозы 50 мг осилодростата и тестовой смеси лекарственных препаратов осилодростат проявил свойства слабого ингибитора CYP2D6 и CYP3A4/5, ингибитора CYP2C19 (от слабого до умеренного) и умеренного ингибитора CYP1A2.

- CYP2D6 — среднее геометрическое значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) для декстрометорфана (субстрат CYP2D6) при совместном приеме с осилодростатом увеличилось в 1,5 раза по сравнению с монотерапией.
- CYP3A4 — среднее геометрическое значение AUC для мидазолама (субстрат CYP3A4) при совместном приеме с осилодростатом увеличилось в 1,5 раза по сравнению с монотерапией.
- CYP2C19 — среднее геометрическое значение AUC для омепразола (субстрат CYP2C19) при совместном приеме с осилодростатом увеличилось в 1,9 раза по сравнению с монотерапией. Однако были обнаружены признаки время-зависимого ингибирования *in vitro*, поэтому последствия многократного приема неясны. Осилодростат следует применять с осторожностью при одновременном применении с чувствительными субстратами CYP2C19 с узким терапевтическим диапазоном.

- CYP1A2 — среднее геометрическое значение AUC для кофеина (субстрат CYP1A2) увеличилось в 2,5 раза при совместном приеме с осилодростатом по сравнению с монотерапией. Однако были обнаружены признаки индукции CYP1A2 *in vitro*, поэтому последствия многократного приема неясны. Осилодростат следует применять с осторожностью при одновременном применении с чувствительными субстратами CYP1A2 с узким терапевтическим диапазоном, такими как теофиллин и тизанидин.

В исследовании с участием здоровых добровольцев ($n = 24$) осилодростат (30 мг два раза в день), принимаемый в течение 7 дней до назначения комбинированного перорального контрацептива, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела еще 5 дней одновременно с ним, не оказывал клинически значимого влияния на AUC и максимальной концентрации ($C_{\max}$) этинилэстрадиола (среднее геометрическое соотношение: 1,03 и 0,88, соответственно) и AUC левоноргестрела (среднее геометрическое отношение: 1,02). $C_{\max}$ левоноргестрела немного выходила за пределы приемлемого диапазона биоэквивалентности (среднее геометрическое соотношение: 0,86; 90 % доверительный интервал: 0,737–1,00). Эффекты более длительного предшествующего и совместного применения не изучались, и исследования взаимодействия с другими гормональными контрацептивами не проводились (см. также разделы 4.4 и 4.6).

Данные исследований *in vitro*

Данные *in vitro* для осилодростата и его основного метаболита М34.5 позволяют предположить, что препарат способен как ингибировать, так и индуцировать CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5, имеется также возможность зависимого от времени ингибирования CYP2C19 и ингибирования CYP2E1 и UGT1A1. Не исключено, что осилодростат может влиять на системную экспозицию субстратов этих ферментов.

Данные *in vitro* для осилодростата и его основного метаболита М34.5 позволяют предположить, что препарат способен ингибировать белки-переносчики OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 и MATE1. Не исключено, что осилодростат может влиять на системную экспозицию чувствительных субстратов этих белков.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Судя по результатам доклинических исследований, осилодростат может оказывать вредное воздействие на плод. Женщинам, способным к деторождению, перед началом лечения рекомендуется сделать тест на беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции во время приёма осилодростата и в течение как минимум 1 недели после его отмены. При использовании гормональных контрацептивов (кроме пероральных контрацептивов, содержащих комбинацию этинилэстрадиола и левоноргестрела) рекомендуется дополнять их барьерными методами контрацепции (см. раздел 4.5).

Беременность

Данные о применении осилодростата у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3). Применение препарата во время беременности противопоказано.

Лактация

Не установлено, проникает ли осилодростат или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного/грудного ребенка. Рекомендуется отказаться от кормления грудью во время приёма препарата Истуриса и как минимум на 1 неделю после завершения терапии.

Фертильность

Данные по влиянию осилодростата на фертильность у человека отсутствуют. Исследования на животных показали влияние на эстральный цикл и снижение фертильности самок крыс (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Осилодростат может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем. Пациентов следует предупреждать о возможности возникновения головокружения и утомляемости на фоне приёма осилодростата (см. раздел 4.8), а также рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами при возникновении этих симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В основных исследованиях III фазы получали лечение осилодростатом в общей сложности 210 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Наиболее частыми (частота возникновения $\geq 10\%$) нежелательными реакциями, зарегистрированными в основных исследованиях III фазы (C2301 и C2302) при применении препарата Истуриса, были надпочечниковая недостаточность (см. раздел 4.4), утомляемость, отек, рвота, тошнота, снижение аппетита, головная боль, головокружение, гипотензия, артралгия, миалгия, тахикардия и повышение концентрации тестостерона в крови.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 1 Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	частота неизвестна	нейтропения
Эндокринные нарушения	очень часто	надпочечниковая недостаточность
Нарушения метаболизма и питания	очень часто	гипокалиемия, пониженный аппетит
	очень часто	головокружение, головная боль

Нарушения со стороны нервной системы	часто	обморок
Нарушения со стороны сердца	очень часто	тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	очень часто	гипотензия
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	рвота, тошнота, диарея, боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень часто	сыпь, гирсутизм**, угревая сыпь**
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	очень часто	миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто	утомляемость, отеки
	часто	общее недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	очень часто	повышение концентрации тестостерона в крови**, повышение концентрации адренокортикотропного гормона в крови
	часто	удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение уровня трансаминаз
* Некоторые термины обозначают сгруппированный термин из двух или более предпочтительных терминов MedDRA, которые считались клинически схожими. Термин «надпочечниковая недостаточность» включает такие термины, как «дефицит глюкокортикоидов», «острую недостаточность коры надпочечников», «синдром отмены стероидов», «снижение концентрации свободного кортизола в моче», «снижение концентрации кортизола». ** Наблюдается у пациентов женского пола.		

Описание отдельных нежелательных реакций

Ингибирование CYP11B1 осилодростатом связано с накоплением предшественников стероидных гормонов в надпочечниках и повышению концентрации тестостерона. В клиническом исследовании осилодростата средняя концентрация тестостерона у пациенток увеличилась с высокой исходной концентрации, находящейся в пределах референсных значений, до концентрации выше верхней границы референсных значений. После прерывания лечения отмечался возврат концентрации тестостерона в плазме крови к исходным значениям. У ряда пациенток повышение концентрации тестостерона в плазме крови сопровождалось случаями гирсутизма или угревой сыпи легкой или умеренной степени.

Значения концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ), более чем в 10 раз превышающие верхнюю границу референсных значений, отмечались лишь у некоторых пациентов с болезнью Иценко–Кушинга, получавших осилодростат в клинических исследованиях (см. раздел 5.1), и они могут быть связаны с концентрациями кортизола ниже нижней границы референсных значений.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка осилодростата может привести к тяжелому гипокортицизму. Признаки и симптомы, указывающие на гипокортицизм, могут включать тошноту, рвоту, утомляемость, низкое артериальное давление, боль в животе, потерю аппетита, головокружение и обмороки.

Лечение

В случае подозрения на передозировку следует прекратить прием препарата Истуриса, проверить концентрацию кортизола и при необходимости начать прием кортикостероидов. Может потребоваться тщательное наблюдение, включая мониторинг интервала QT, артериального давления, глюкозы и водно-электролитного баланса до стабилизации состояния пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: кортикостероиды системного действия; препараты, подавляющие функцию коры надпочечников; антикортикостероиды.

Код АТХ: N02CA02

Механизм действия

Осилодростат является ингибитором синтеза кортизола.

Осилодростат – мощный ингибитор 11 β -гидроксилазы (CYP11B1), фермента, который катализирует конечную стадию биосинтеза эндогенного кортизола в надпочечниках.

Ингибирование CYP11B1 сопровождается накоплением предшественников кортизола, таких как 11-дезоксикортизол, и ускорением биосинтеза других стероидных гормонов в надпочечниках, включая андрогены. При болезни Иценко–Кушинга снижение концентрации кортизола в плазме также стимулирует секрецию АКТГ посредством механизма обратной связи, что в свою очередь стимулирует биосинтез кортикостероидов (см. раздел 4.8).

Фармакодинамические эффекты

В исследовании влияния осилодростата на интервал QT у 86 здоровых добровольцев обоего пола максимальная разница в величине интервала QTcF по сравнению с плацебо составила 1,73 мс (90 % ДИ 0,15, 3,31 мс) для дозы 10 мг и 25,38 мс (90 % ДИ 23,53, 27,22 мс) для сверхтерапевтической дозы 150 мг. Основываясь на интерполяции этих результатов,

среднее максимальное удлинение при максимальной рекомендованной дозе 30 мг оценивается в +5,3 мс.

Клиническая эффективность и безопасность

Болезнь Иценко–Кушинга гипофизарного происхождения

Эффективность и безопасность осилодростата оценивались у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга в двух многоцентровых исследованиях III фазы. Исследование C2301 представляло собой проспективное рандомизированное двойное слепое исследование с периодом отмены препарата, а исследование C2302 – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Исследование C2301

Исследование C2301 состояло из 26-недельного открытого периода терапии осилодростатом, за которым следовал 8-недельный период, в котором пациенты получали осилодростат или плацебо согласно схеме рандомизации в соотношении 1:1, а затем – 14-недельный открытый период терапии осилодростатом. Пациенты, у которых сохранялся клинический эффект осилодростата, могли продолжать лечение в течение длительного периода продленной терапии до достижения последним пациентом 72-й недели исследования, чтобы собрать дополнительные данные об эффективности и безопасности.

Критериями включения были наличие болезни Иценко–Кушинга (с подтвержденной гиперпродукцией АКТГ гипофизом) и среднее значение экскреции свободного кортизола с мочой (сСКМ), полученное при анализе трехсуточных сборов мочи, превышающее верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 1,5 раза на момент скрининга.

В исследовании участвовали 137 взрослых пациентов. Средний возраст составил 41,2 года, большинство пациентов составляли женщины (77 %). Семь пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Предшествующее лечение включало хирургическое вмешательство на гипофизе у 88 % пациентов и медикаментозную терапию у 75 % пациентов. Средние и медианные исходные уровни сСКМ составили 1006,0 нмоль/сут ($7 \times \text{ВГН}$) и 476,4 нмоль/сут ($3 \times \text{ВГН}$), соответственно (ВГН: 138 нмоль/сут). Исходные клинические проявления включали артериальную гипертензию (67,9 % пациентов), ожирение (29,9 %), сахарный диабет (21,9 %) и остеопороз (27,7 %).

Пациенты получали начальную дозу осилодростата 2 мг два раза в сутки, и дозу можно было увеличивать в зависимости от индивидуальной реакции и переносимости в течение начального 12-недельного периода терапии. Пациенты без дальнейшего увеличения дозы в течение следующих 12 недель и с сСКМ $\leq$ ВГН на 24-й неделе были рандомизированы в соотношении 1:1 на 26 неделе в группы, получавшие осилодростат или плацебо в течение 8 недель (период двойной слепой рандомизированной отмены) с последующим открытым периодом применения осилодростата до конца исследования. На 26-й неделе 71 пациент был рандомизирован в соотношении 1:1 в группы, одна из которых получала дальнейшую терапию осилодростатом ($n = 36$), а другая — плацебо ($n = 35$). Пациенты, которые не соответствовали критериям рандомизации на 24-й неделе ($n = 47$), продолжали терапию осилодростатом в открытом режиме. Девятнадцать пациентов прекратили лечение до 26-й недели. 113 пациентов завершили 48-ю неделю и 106 пациентов перешли в фазу продленной терапии. Еще 8 пациентов прекратили лечение в период с 48 по 72 неделю.

Основная цель заключалась в том, чтобы сравнить долю пациентов, полностью ответивших на лечение на 34-й неделе (конец 8-недельного периода рандомизированной отмены) между

пациентами, рандомизированными для продолжения активного лечения и плацебо. Для первичной конечной точки полный ответ определялся как уровень $cCKM \leq ВГН$ на 34-й неделе. Пациенты, чья доза была увеличена во время рандомизированного периода отмены или которые прекратили рандомизированное лечение, считались не отвечающими на лечение. Ключевой вторичной конечной точкой была частота полного ответа на 24-й неделе. Пациенты, которым была повышена доза препарата между 12-й и 24-й неделями, и пациенты без достоверной оценки $cCKM$ на 24-й неделе считались не отвечающими на лечение для ключевой вторичной конечной точки.

Результаты

Исследование C2301 достигло первичных и основных вторичных конечных точек (таблица 2). Медиана $cCKM$ снизилась до 62,5 нмоль/сут (–84,1 % изменение от исходного уровня, $n = 125$) на 12-й неделе, до 75,5 нмоль/сут (–82,3 %, $n = 125$) на 24-й неделе и до 63,3 нмоль/сут (–87,9 %, $n = 108$) на 48-й неделе и до 64 нмоль/24 часа (–86,6 %, $n=106$) на 72 неделе.

В данном исследовании медиана времени до первого нормального значения $cCKM$ составила 41 день.

Таблица 2. Ключевые результаты исследования III фазы у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга (исследование C2301)

	Осилодростат n=36	Плацебо n=34	
Первичная конечная точка: доля ответивших на терапию в конце рандомизированного периода отмены (неделя 34) n (%) (95 % ДИ)	31 (86,1) (70,5, 95,3)	10 (29,4) (15,1, 47,5)	
Различия в частоте ответа (отношение шансов): осилодростат в сравнении с плацебо	13,7 (3,7, 53,4) 2-стороннее значение p <0,001		
Вторичные конечные точки			Все пациенты N=137
Ключевая вторичная конечная точка: доля пациентов с cСКМ ≤ВГН на 24-й неделе и без увеличения дозы после 12-й недели (95 % ДИ)			72 (52,6 %) (43,9, 61,1)

Полный ответ по $cCKM$ ($cCKM \leq ВГН$) на неделе 48 (95 % ДИ)	91 (66,4 %) (57,9, 74,3)
Полный ответ по $cCKM$ ($cCKM \leq ВГН$) на неделе 72 (95 % ДИ)	86 (62,8 %) (54,1, 70,9)
$cCKM$: средняя величина экскреции свободного кортизола с мочой; ВГН: верхняя граница нормы; ДИ: доверительный интервал; ответ: $cCKM \leq ВГН$.	

Отмечено также улучшение сердечно-сосудистых и метаболических параметров (таблица 3), и у 85,6 % пациентов с доступными оценками было показано улучшение по крайней мере одного физикального признака болезни Иценко–Кушинга на 48-й неделе. При более длительном наблюдении благоприятные улучшения физических характеристик пациентов с болезнью Иценко–Кушинга сохранялись.

Таблица 3. Показатели функции сердечно-сосудистой системы и метаболизма

	Исходный уровень	Неделя 24	Неделя 48
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Масса тела (кг)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Окружность талии (см)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1 _c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Терапия осилодростатом также приводила к улучшению результатов лечения по оценке пациентов. Оценки по опроснику качества жизни при болезни Иценко–Кушинга (общий балл, субшкала физических проблем и субшкала психосоциальных проблем), индекс полезности по опроснику EQ-5D и оценка по шкале BDI-II (депрессия) улучшились по сравнению с исходным уровнем больше, чем на установленную величину минимального значимого различия. Средний общий балл по опроснику качества жизни при болезни Иценко–Кушинга улучшился с исходного уровня 42,2 до 58,3 (+14,1; + 52,4 % изменение от исходного уровня) на 48 неделе. Улучшения, наблюдавшиеся на основном этапе, сохранились и на этапе фазы продления лечения.

Исследование C2302

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании C2302 участвовало 74 взрослых пациента с болезнью Иценко–Кушинга (из которых 73 получали лечение). Исследование включало основную фазу — 12-недельный двойной слепой период плацебо-контролируемой терапии, за которым следовал 36-недельный период открытой терапии осилодростатом. Критерии отбора включали наличие свободного кортизола в моче (рассчитанного для 3 суточных порций мочи) на уровне превышающем ВГН, равный 138 нмоль/сут, более чем в 1,3 раза на скрининге, и подтверждение гипофизарного источника избытка АКТГ.

Средний возраст включенных пациентов составил 41,2 года, и 84 % пациентов были женщинами. До начала исследования 87,7 % перенесли операцию, а 12,3 % пациентов получали лучевую терапию. В анамнезе включенных пациентов были следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (61,6 %), ожирение (13,7 %), сахарный диабет (11,0 %), остеопороз (26,0 %). Медиана сСКМ на исходном уровне составила 340,3 нмоль/сут (2,5×ВГН) и 431,7 нмоль/24 часа (3×ВГН) соответственно.

На исходном уровне пациенты были случайным образом распределены в соотношении 2:1 в группу терапии осилодростатом 2 мг 2 раза в сутки или группу плацебо в идентичной лекарственной форме. Эту дозу могли постепенно увеличивать с 3-недельными интервалами до 20 мг 2 раза в сутки. В конце 12-недельного, двойного слепого, рандомизированного периода все пациенты получали открытую терапию осилодростатом. Начальная доза составляла 2 мг два раза в день.

Пациенты, ежедневно получавшие препарат в дозе <2 мг 2 раза в сутки в течение 12-недельной двойной слепого рандомизированной плацебо-контролируемой фазы, продолжали терапию в последней дозе 1-го периода независимо от лечения.

Первичной целью исследования было сравнение доли пациентов с полным ответом в конце 12-недельного плацебо-контролируемого периода в группе осилодростата и в группе плацебо. Полным ответом по первичной конечной точке считали значение сСКМ, измеренное в центральной лаборатории и составляющее $\leq$ ВГН в конце 12-недельного плацебо-контролируемого периода (12-я неделя). Пациенты, прекратившие рандомизированное лечение или выбывшие из исследования в плацебо-контролируемом периоде, считались не ответившими на лечение.

Ключевой вторичной целью была оценка доли пациентов с полным ответом в обеих группах вместе на 36-й неделе у пациентов, получавших осилодростат. Полным ответом по ключевой вторичной конечной точке считали сСКМ $\leq$ ВГН на 36-й неделе. Снижение дозы и временное прекращение терапии по соображениям безопасности не препятствовали тому, чтобы пациенты считались полностью ответившими на лечение по ключевой вторичной конечной точке.

Результаты

В исследовании C2302 была оценена первичная конечная точка эффективности (доля пациентов с полным ответом в конце 12-недельного плацебо-контролируемого периода) (см. таблицу 4).

Таблица 4. Результаты исследования III фазы (C2302) – первичная конечная точка

	Осилодростат n=48	Плацебо n=25	
Первичная конечная точка: доля ответивших на терапию в конце 12-недельного плацебо-контролируемого периода. (95 % ДИ*)	37 (77,1) (62,7, 88,0)	2 (8,0) (1,0, 26,0)	
Различия в частоте ответа (отношение шансов): осилодростат в сравнении с плацебо	43,4 (7,1, 343,2) 2-стороннее значение p <0,0001		
Вторичные конечные точки			Все пациенты N=73
Ключевая вторичная точка: Доля пациентов с полным ответом после 36-недельного лечения осилодростатом в обеих группах (95 % ДИ)			59/73 (80,8 %) (69,9, 89,1)
сСКМ: средняя величина экскреции свободного кортизола с мочой; ВГН: верхняя граница нормы; ДИ: доверительный интервал; ответ: сСКМ ≤ВГН.			

В целом, сСКМ последовательно снижалась во время лечения осилодростатом. Медиана сСКМ снизилась с 342,2 нмоль/сут ($2,5 \times$ ВГН) на исходном уровне до 49,2 нмоль/сут ($0,4 \times$ ВГН; изменение по сравнению с исходным уровнем -83,6 %) на 12-й неделе у пациентов, принимавших осилодростат, тогда как медиана сСКМ у пациентов, принимавших плацебо, снизилась с 297,6 нмоль/сут ($2,2 \times$ ВГН) от исходного уровня до 305,5 нмоль/сут ($2,2 \times$ ВГН; изменение от исходного уровня +4,5 %).

Медиана времени достижения первого нормального сСКМ составила 35 дней у пациентов, принимающих осилодростат.

Терапия осилодростатом привела к улучшению клинических и метаболических показателей сердечно-сосудистой системы (в частности, концентрации глюкозы в плазме крови натощак, систолического артериального давления, диастолического артериального давления, массы тела и окружности талии), ассоциированных с болезнью Иценко–Кушинга.

Улучшение этих показателей наблюдалось уже в конце плацебо-контролируемого периода (на 12-й неделе) и сохранялось в течение периода открытой терапии (недели 12–48).

В плацебо-контролируемом периоде была выявлена тенденция к увеличению числа пациентов с уменьшением выраженности внешних проявлений болезни Иценко–Кушинга в группе осилодростата по сравнению с группой плацебо. Исключением были покраснение лица, стрии и атрофия проксимальных мышц.

Эндогенный синдром Иценко–Кушинга негипофизарного происхождения

Эффективность осилодростата также оценивалась в исследовании C1201 у девяти взрослых пациентов из Японии с синдромом Иценко–Кушинга негипофизарного происхождения (аденома надпочечников, синдром эктопической продукции АКТГ и АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников). На 12-й неделе (первичная конечная точка) полный ответ $cCKM \leq BГН$ наблюдался у 6 пациентов (66,7 %), а еще у одного пациента (11,1 %) был получен частичный ответ (уменьшение $cCKM$ не менее чем на 50 %).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Истуриса у детей не была установлена (данные в настоящий момент отсутствуют).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Осилодростат относится к веществам с высокой растворимостью и высокой проницаемостью (I класс БКС (биофармацевтическая классификационная система)). Осилодростат быстро всасывается (время достижения максимальной концентрации (t_{max}) ~1 ч), и считается, что его пероральная абсорбция у человека почти полная. Равновесное состояние достигается ко 2-му дню терапии.

Приём пищи не оказывает значимого влияния на всасывание осилодростата. В исследовании на здоровых добровольцах ($n = 20$) однократный приём 30 мг осилодростата с пищей с высоким содержанием жиров приводил к незначительному снижению AUC и C_{max} осилодростата на 11 % и 21 % соответственно, а медиана t_{max} увеличивалась с 1 до 2,5 часов.

В клинических исследованиях не наблюдалось клинически значимой кумуляции препарата. Коэффициент кумуляции в диапазоне доз от 2 до 30 мг составлял 1,3.

Распределение

Медиана кажущегося объёма распределения (V_z/F) осилодростата составляет приблизительно 100 л. Степень связывания осилодростата и его основного метаболита М34.5 с белками плазмы крови невелика (менее 40 %) и не зависит от концентрации. Соотношение концентраций осилодростата в цельной крови и плазме составляет 0,85.

Осилодростат не является субстратом для белков-переносчиков ОАТР1В1 или ОАТР1В3.

Биотрансформация

Исследование фармакокинетики с участием здоровых добровольцев принимавших однократную дозу 50 мг [^{14}C]-осилодростата показало, что метаболизм – первоочередной путь элиминации осилодростата, поскольку около 80 % принятой дозы выводится в виде

метаболизмов. На долю трех основных метаболитов в плазме крови (М34.5, М16.5 и М24.9) приходилось 51 %, 9 % и 7 % дозы осилодростата, соответственно. Метаболиты М34.5 и М24.9 имеют более длительный период полувыведения, чем осилодростат, так что при приеме препарата два раза в сутки следует ожидать их кумуляции. Было обнаружено, что после приема препарата вклад неизмененного осилодростата в площадь под кривой «радиоактивность плазмы – время» постепенно снижается, а одновременно с этим вклад М34.5 увеличивается.

В моче было обнаружено тринадцать метаболитов; из которых три основных — М16.5, М22 (глюкуронид М34.5) и М24.9, составляли 17 %, 13 % и 11 % от введенной дозы соответственно. Образование основного выделяемого с мочой метаболита М16.5 (прямой N-глюкуронид) происходит под влиянием ферментов UGT1A4, CYP2B7 и CYP2B10. Менее 1 % дозы выводилось с мочой в виде метаболита М34.5 (диоксигенированный осилодростат), но 13 % дозы определялось в виде М22 (глюкуронид М34.5). Образование М34.5 происходит без участия CYP.

В метаболизме осилодростата участвует множество CYP и UGT, и ни один фермент не вносит вклад более 25 % в общий клиренс. Основные изоферменты системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме осилодростата — CYP3A4, CYP2B6 и CYP2D6. Общий вклад системы цитохрома P450 составляет 26 %, общий вклад UGT — 19 %, а на долю метаболизма, не связанного с изоферментами системы цитохрома P450 и UGT, приходится около 50 % от общего клиренса. Кроме того, в исследованиях *in vitro* показано, что осилодростат хорошо проникает внутрь клетки и имеет низкий коэффициент эффлюкса, на который умеренно влияют ингибиторы. Это свидетельствует о том, что вероятность клинически значимых лекарственных взаимодействий с лекарственными средствами, которые ингибируют белки-переносчики или один из CYP или UGT, низка.

Данные исследований *in vitro* позволяют сделать вывод, что метаболиты осилодростата фармакологически неактивны.

Элиминация

Период полувыведения осилодростата составляет примерно 4 часа.

В исследовании с меченым осилодростатом большая часть (91 %) радиоактивной метки выводилась с мочой, и лишь незначительное количество (1,6 %) выводилось с калом. Лишь незначительная часть (5,2 %) принятой дозы осилодростата выводится с мочой в неизмененном виде; это указывает на то, что метаболизм является основным путем элиминации препарата из организма человека.

Линейность (нелинейность)

В терапевтическом диапазоне доз экспозиция (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от нуля до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) и C_{max}) увеличивалась непропорционально дозе, превышая ожидаемое соотношение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5)

Данные исследований *in vitro* показывают, что, в клинически значимых концентрациях ни осилодростат, ни его основной метаболит М34.5 не ингибируют следующие ферменты и белки-переносчики: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 и MATE2 K. Так как экспозиция М34.5 еще не определена после повторного

введения препарата, клиническая значимость результатов лекарственного взаимодействия *in vitro* для М34.5 неизвестна.

Почечная недостаточность

В исследовании I фазы с участием 15 субъектов с различной степенью нарушения функции почек системная экспозиция осилодростата после приема однократной дозы 30 мг была сопоставимой у участников с нарушением функции почек тяжелой степени, терминальной стадией почечной недостаточности и нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

В исследовании I фазы с участием 33 пациентов с различной степенью тяжести нарушения функции печени после приема однократной дозы 30 мг осилодростата, $AUC(0-\infty)$ в когортах с умеренной (класс В по Чайлд–Пью) и тяжелой (класс С по Чайлд–Пью) степенью нарушения функции печени была соответственно в 1,4 и 2,7 раза больше, чем у здоровых добровольцев. C_{max} осилодростата в этих группах была соответственно на 15 % и 20 % ниже. Конечный период полувыведения в когортах умеренной и тяжелой степени нарушения функции печени увеличивался соответственно до 9,3 часов и 19,5 часов. Нарушение функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлда–Пью) не оказывало какого-либо значимого влияния на данные фармакокинетические параметры. Степень нарушения функции печени не влияла на всасывание осилодростата.

Расовая и этническая принадлежность и масса тела

У пациентов азиатского происхождения относительная биодоступность была примерно на 20 % выше, чем у пациентов других этнических групп. Было показано, что масса тела не является основным определяющим фактором этого различия.

Возраст и пол

Возраст и пол не оказывали существенного влияния на системную экспозицию осилодростата у взрослых. Количество пациентов пожилого возраста в клинических исследованиях было ограниченным (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность многократных доз

В исследованиях токсичности многократных доз, проведенных на мышах, крысах и собаках, основными органами-мишенями были центральная нервная система, печень, женские репродуктивные органы и надпочечники. Однако уровень отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) для печени, репродуктивных органов и надпочечников в долгосрочных (26 и 39-недельных) исследованиях как минимум в четыре раза превышал клиническую экспозицию у человека, рассчитанную по AUC. Изменения со стороны ЦНС (агрессия, гиперчувствительность к прикосновению, повышенная или пониженная активность) были отмечены у крыс, мышей и собак. NOAEL для ЦНС (по самому чувствительному виду животных) примерно в 2 раза превышала C_{max} человека.

Канцерогенность и мутагенность

Исследования генотоксичности, проведенные *in vitro* в бактериальных системах, а также *in vitro* и *in vivo* на млекопитающих с метаболической активацией и без нее, не показали значимого риска для человека. В исследованиях канцерогенности на крысах и мышах наблюдалось увеличение частоты гепатоцеллюлярной аденомы/карциномы (при более низких дозах у самцов, чем у самок) и неопластических изменений фолликулярной аденомы/карциномы щитовидной железы (только у крыс-самцов). Результаты, вероятно, специфичны для грызунов и считаются незначимыми для человека.

Фертильность и репродуктивная токсичность

Данные доклинических исследований репродуктивной токсичности, проведенные на кроликах и крысах, показывают эмбриотоксичность, фетотоксичность (увеличение резорбции и снижение жизнеспособности плода, снижение массы плода, внешние пороки развития, а также висцеральные и скелетные изменения) и тератогенность при применении доз, токсичных для материнского организма. В исследованиях пре- и постнатального развития NOAEL составило 10-кратную экспозицию у человека (AUC), а в исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс — 8–73-кратную экспозицию человека (AUC). Значение NOAEL для матери и плода в исследовании эмбриофетального развития у кроликов соответствовало значению 0,6-кратной экспозиции у человека (AUC).

Ювенильная токсичность

Результаты исследований токсичности на молодых крысах в значительной степени соответствовали результатам, полученным в исследованиях на взрослых крысах. Задержка полового созревания была отмечена при высоких дозах без влияния на общую репродуктивную функцию или параметры после 6-недельного периода восстановления. Никакого влияния на рост длинных трубчатых костей или поведенческие показатели не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Истуриса, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный (безводный)

Кроскармеллоза натрия

Пленочная оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), тальк.

Истуриса, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный (безводный)

Кроскармеллоза натрия

Пленочная оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), тальк.

Истуриса, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный (безводный)

Кроскармеллоза натрия

Пленочная оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид черный (E172), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), тальк.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (блистере) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги, ламинированной полиамидной пленкой в качестве внешнего слоя и поливинилхлоридной пленкой в качестве внутреннего слоя, алюминиевой фольги с термосвариваемым лаком в качестве подложки.

6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

«Рекордати Рэа Дизизез»

Тур Гекла, 52 Авеню дю Женераль де Голь, 92800, Пюто, Франция

Recordati Rare Diseases, France

Tour Hekla, 52 Avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux, France

Тел.: +33 1 47 73 64 58

Факс: +33 1 49 00 18 00

Электронная почта: RRDFranceinfo@recordati.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Русфик»

123610, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ.

Тел.: +7 (495) 249 06 59

Факс: +7 (495) 258 20 07

Электронная почта: PVRussia@recordati.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Истуриса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>