

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ракстеми, 200 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: претоманид.

Каждая таблетка содержит 200 мг претоманида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрия (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Овальные таблетки белого или почти белого цвета, без оболочки, с выдавленной надписью М на одной стороне и Р200 на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ракстеми показан к применению в комбинации с бедаквилином и линезолидом у взрослых для лечения:

- туберкулеза легких, вызванного *Mycobacterium Tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и антибактериальному инъекционному препарату второго ряда;
- туберкулеза легких, вызванного *Mycobacterium Tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину, с непереносимостью или нечувствительностью к стандартной терапии (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение претоманидом назначается и контролируется врачом, имеющим опыт лечения туберкулеза, вызванного *Mycobacterium Tuberculosis* с лекарственной устойчивостью.

Претоманид следует применять только в комбинации с бедаквилином и линезолидом в соответствии с требованиями проведения курса терапии под непосредственным наблюдением (DOT (directly observed therapy)) или в соответствии с местной практикой.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 200 мг (одна таблетка) претоманида один раз в день в течение 26 недель.

При необходимости комплексная терапия может быть продлена более чем на 26 недель в индивидуальном порядке (см. раздел 5.1).

Претоманид следует назначать только в комбинации с бедаквилином (400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю [с интервалом между приемами не менее 48 часов] перорально в общей сложности 26 недель) и линезолидом (600 мг ежедневно перорально в течение 26 недель).

Кроме того, см. раздел 4.4 для получения информации об изменении дозы линезолида, который применялся во время клинического исследования ZeNix, и см. раздел 5.1 для получения подробной информации об исследовании.

Прекращение лечения претоманидом-бедаквилином-линезолидом (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1):

- Если по какой-либо причине прием бедаквилина или претоманида прекращен, следует прекратить всю комбинированную терапию.
- Если линезолид окончательно отменен в течение первых четырех последовательных недель лечения, следует прекратить всю комбинированную терапию.
- Если линезолид отменен после первых четырех недель последовательного лечения, комбинированная терапия может быть продолжена только бедаквилином и претоманидом.

Пропущенные дозы

Любые пропущенные дозы претоманида и бедаквилина должны быть восполнены в конце лечения. Дозы линезолида, пропущенные из-за нежелательных реакций на линезолид, не следует восполнять в конце лечения.

Для получения дополнительной информации о препаратах бедаквилин и линезолид следует ознакомиться с инструкцией по применению этих препаратов.

Продолжительность лечения

Общая продолжительность лечения претоманидом в комбинации с бедаквилином и линезолидом составляет 26 недель. Данные о более длительной продолжительности лечения ограничены. При необходимости комплексная терапия может быть продлена более чем на 26 недель в индивидуальном порядке (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

Имеются ограниченные клинические данные о применении претоманида у пожилых пациентов. Следовательно, безопасность и эффективность претоманида у пожилых пациентов не установлены.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность претоманида у пациентов с печеночной недостаточностью не установлены (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность претоманида у пациентов с нарушением функции почек не установлены ввиду отсутствия данных. Применение у пациентов с нарушением функции почек не рекомендуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ракстеми у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри. Претоманид следует принимать во время еды (см. раздел 5.2).

Таблетки следует проглатывать, запивая водой.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к претоманиду, другим нитроимидазолам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Безопасность и эффективность претоманида не были установлены при его применении в комбинации с другими препаратами, кроме бедаквилина и линезолида, в рамках рекомендованного режима дозирования. Поэтому претоманид не должен использоваться в рамках любого другого режима.

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность может возникнуть при применении схемы, в которую входит претоманид, бедаквилин и линезолид. Следует контролировать лабораторные анализы, связанные с печенью. Во время приема препарата следует избегать употребления алкоголя и гепатотоксичных лекарственных средств (включая растительные добавки), кроме тех, которые указаны в показаниях к применению (см. раздел 4.1), особенно у пациентов с нарушенной функцией печени.

Симптомы и признаки (такие как усталость, анорексия, тошнота, желтуха, темная моча, болезненность печени и гепатомегалия) следует купировать на протяжении всего курса лечения. Лабораторные тесты (аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатаминотрансфераза [АСТ], щелочная фосфатаза и билирубин) следует делать в начале лечения и как минимум раз в неделю в течение первого месяца лечения, раз в две недели в течение второго месяца и далее ежемесячно во время лечения и по мере необходимости. При появлении признаков новой или ухудшающейся дисфункции печени следует провести тест на вирусный гепатит и отменить прием других гепатотоксичных лекарственных средств. Всю схему терапии следует отменить, если:

- Повышение активности аминотрансферазы сопровождается повышением общего билирубина, более чем в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы.
- Повышение активности аминотрансферазы более чем в 8 раз превышающее верхнюю границу нормы.
- Повышение активности аминотрансферазы более чем в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы и сохраняющееся более 2 недель.

При нормализации показателей печеночных ферментов и клинических симптомов лечение может быть возобновлено под тщательным наблюдением.

Корректировка/прерывание терапии из-за нежелательных реакций, вызванных приемом линезолида

Во время курса терапии может потребоваться корректировка или прерывание приема линезолида для устранения известного токсичного воздействия линезолида. В приведенных ниже рекомендациях содержатся процедуры, использованные в исследовании ZeNix (раздел 5.1).

Миелосупрессия

Следует проводить мониторинг результатов общего клинического анализа крови как минимум в начале лечения, через две недели, далее ежемесячно у пациентов, получающих линезолид в составе комбинированной схемы терапии. Результаты гематологических исследований колеблются от измерения к измерению, и их снижение следует оценивать в контексте общего состояния здоровья пациента. Приведенные ниже рекомендации могут быть использованы при вероятности снижения результатов клинического анализа крови вследствие приема линезолида. Рекомендуется прервать прием или уменьшить дозу линезолида до 300 мг в следующих случаях:

• Анемия - если уровень гемоглобина падает ниже 80 г/л или более чем на 25% ниже по сравнению с началом лечения.

• Лейкопения: если абсолютное число нейтрофилов (АЧН) падает ниже $0,75 \times 10^9/\text{л}$ или значительно ниже исходного уровня. Следует удостовериться в полученном результате с помощью повторных исследований, прежде чем принимать дальнейшие решения, поскольку показатели АЧН могут колебаться в зависимости от суток и иных условий.

• Тромбоцитопения - если количество тромбоцитов падает ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ или значительно ниже исходного уровня. Следует удостовериться в полученном результате с помощью повторных исследований, прежде чем принимать дальнейшие решения.

При улучшении состояния пациента с миелосупрессией следует рассмотреть возможность возобновления приема линезолида в начальной дозе или в половине начальной дозы.

Периферическая нейропатия и нейропатия зрительного нерва

Периферическая нейропатия, вызванная приемом линезолида, как правило, имеет обратимый характер или купируется при прерывании, снижении дозы или прекращении приема линезолида.

При улучшении состояния пациента с периферической нейропатией следует рассмотреть возможность возобновления приема линезолида в половине начальной дозы (300 мг). В клинических исследованиях (раздел 5.1) частота прерывания/сокращения/прекращения приема линезолида из-за периферической нейропатии стабильно возрастала примерно с 2 месяцев терапии на протяжении всего периода до завершения терапии. Следует проводить мониторинг симптомов нарушения зрения у всех пациентов, получающих комбинированную терапию претоманидом, бедаквилином и линезолидом. Если у пациента наблюдаются симптомы нарушения зрения, необходимо прервать прием линезолида и немедленно направить его на офтальмологическое обследование на предмет выявления признаков нейропатии зрительного нерва.

Лактоацидоз

Лактоацидоз является известной нежелательной реакцией линезолида. Пациенты, у которых развиваются периодические эпизоды тошноты или рвоты, должны немедленно пройти медицинское обследование, включая оценку концентрации бикарбоната и молочной кислоты, и следует рассмотреть вопрос о прекращении приема линезолида. При разрешении признаков и симптомов лактоацидоза допускается возобновление приема линезолида в более низкой дозе с проведением тщательного мониторинга.

Удлинение интервала QT

Сообщалось об удлинении интервала QT при использовании комбинации претоманида, бедаквилина и линезолида. Удлинение интервала QT является известной нежелательной реакцией бедаквилина. Бедаквилин в комбинации с претоманидом, по-видимому, приводит к большему удлинению интервала QT, чем ожидается при применении бедаквилина в монотерапии.

Однако влияние претоманида полностью не охарактеризовано.

Электрокардиографию (ЭКГ) следует выполнять до начала лечения и не реже одного раза в месяц во время применения комбинированной схемы терапии, включающей претоманид, бедаквилин и линезолид.

Необходимо определять содержание калия, кальция и магния в сыворотке крови на исходном уровне и корректировать в случае отклонения от нормы. При обнаружении удлинения интервала QT следует проводить последующий мониторинг содержания электролитов.

Следующие факторы могут увеличить риск удлинения интервала QT:

- наличие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» в анамнезе,
- наличие в анамнезе или отягощенная наследственность врожденного синдрома удлиненного интервала QT,

- наличие в анамнезе или сохраняющийся гипотиреоз,
- сохраняющаяся брадиаритмия,
- сердечная недостаточность или известное структурное заболевание сердца,
- скорректированное значение интервала QT по методу Фредерика (QTcF) > 450 мс (подтверждается повторной электрокардиограммой) или
- содержание кальция, магния или калия в сыворотке крови ниже допустимых пределов нормы.

Следует полностью прекратить схему приема претоманида, бедаквилина и линезолида при развитии у пациента клинически значимой желудочковой аритмии или интервала QTcF свыше 500 мс (подтверждается повторной ЭКГ). При обмороке следует сделать ЭКГ для выявления удлинения интервала QT.

Риск удлинения интервала QT для комбинированной терапии не был установлен при экспозиции, превышающей терапевтический уровень. Риск может быть увеличен при повышенной системной экспозиции претоманида (см. разделы 4.5 и 5.2).

Вспомогательные вещества

Препарат Ракстеми содержит лактозы моногидрат. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный препарат Ракстеми 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

Влияние других лекарственных средств на претоманид

Индукторы изофермента CYP3A4

Претоманид частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Вследствие этого экспозиция претоманида может быть снижена при одновременном применении с индукторами изофермента CYP3A4. В исследованиях взаимодействия многократных доз претоманида с многократными дозами рифампицина или эфавиренза AUC_{0-24ч} претоманида была снижена на 66 % или 35 % соответственно. В связи с возможностью снижения терапевтического эффекта претоманида, из-за уменьшения системной экспозиции, следует избегать одновременного применения претоманида и умеренных и сильных системно применяемых индукторов изофермента CYP3A4 (например, эфавиренза, этравирина, рифамицинов, включая рифампицин, рифапентин и рифабутин, карбамазепин, фенитоин, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) (см. раздел 4.4).

В исследованиях взаимодействия многократных доз претоманида с многократными дозами усиленного ритонавира лопинавира AUC_{0-24ч} претоманида была снижена на 17 %.

Влияние претоманида на другие лекарственные средства

Влияние на субстраты изоферментов CYP2C8, 2C9 и 2C19

Исследования *in vitro* показывают, что претоманид является индуктором изофермента CYP2C8, в то время как эти исследования не позволяют сделать окончательный вывод относительно способности претоманида индуцировать изоферменты CYP2C9 и 2C19. Индукция *in vivo* не может быть исключена, поскольку клинических исследований не проводилось. При одновременном применении претоманида с субстратами изоферментов CYP2C8, 2C9 и 2C19, например, паклитакселем, варфарином, мефенитоином, врачи и их пациенты должны учитывать вероятность снижения эффективности этих субстратов.

Влияние на субстраты OAT3, OATP1B3, P-gp и BCRP

Претоманид является ингибитором транспортера ОАТЗ *in vitro*, что может привести к клиническому повышению концентрации лекарственных препаратов-субстратов ОАТЗ и может увеличить риск нежелательных реакций этих лекарственных средств.

При одновременном применении претоманида с лекарственными препаратами-субстратами ОАТЗ (например, метотрексатом, бензилпенициллином, индометацином, ципрофлоксацином) следует проводить мониторинг нежелательных реакций, вызываемых лекарственными препаратами-субстратами ОАТЗ, и при необходимости рассмотреть возможность снижения дозы лекарственного препарата-субстрата ОАТЗ (см. раздел 4.4).

Исследования *in vitro* показывают, что претоманид является ингибитором BCRP, OATP1B3 и P-гр. Клинических исследований для изучения этих взаимодействий не проводилось. Следовательно, нельзя исключить, что одновременное применение претоманида с чувствительными субстратами OATP1B3 (например, валсартаном, статинами), субстратами BCRP (например, розувастатином, празозином, глибуридом, сульфасалазином) и субстратами P-гр (например, дигоксином, дабигатраном этексилатом, верапамилом) может увеличить их экспозицию. При одновременном применении претоманида с субстратами OATP1B3, BCRP или P-гр, следует проводить мониторинг нежелательных реакций на одновременно принимаемый лекарственный препарат.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении претоманида у беременных женщин крайне ограничены. В исследованиях на животных не наблюдалось прямого или опосредованного вредного воздействия препарата на развитие эмбриона/плода (см. раздел 5.3).

Претоманид следует применять во время беременности только в том случае, если польза для пациентки превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, поступает ли претоманид или его метаболиты в грудное молоко. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные исследований у животных свидетельствуют о выделении претоманида с молоком (см. раздел 5.3). Нельзя исключать наличия риска для грудного ребенка. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии претоманидом следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Данные о влиянии претоманида на фертильность у людей отсутствуют. При приеме претоманида внутри наблюдалось значительное снижение фертильности у самцов крыс (см. раздел 5.3).

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

Ракстемид может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Сообщалось о головокружении у некоторых пациентов, принимавших претоманид, а у некоторых пациентов наблюдались нарушения зрения. Это следует учитывать при оценке способности пациента управлять транспортными средствами или другими механизмами (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НР) при приеме претоманида в комбинации с бедаквилином и линезолидом были тошнота, рвота и повышение активности трансаминаз. У пациентов наблюдалась периферическая нейропатия и анемия, которые являются известными нежелательными реакциями на линезолид, соответственно. Тошнота, рвота и повышение активности трансаминаз являются возможными нежелательными реакциями на все три лекарственных средства, входящих в схему лечения. См. Общие характеристики лекарственных препаратов бедаквилин и линезолид для получения дополнительной информации о нежелательных реакциях, вызванных этими двумя лекарственными средствами.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у 109 пациентов, получавших претоманид в комбинации с бедаквилином и линезолидом (1200 мг в сутки) в течение 26 недель в фазе III неконтролируемого исследования Nix-TB, вместе с нежелательными реакциями, зарегистрированными у 45 пациентов, получавших претоманид в комбинации с бедаквилином и линезолидом (1200 мг в сутки) в течение 26 недель и у 45 пациентов, получавших претоманид в комбинации с бедаквилином и линезолидом (600 мг в сутки) в течение 26 недель в исследовании III фазы ZeNix, представлены в таблице ниже и распределены по системно-органным классам и по следующей частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Приведенный ниже список нежелательных реакций отражает профиль безопасности тройной схемы терапии, поскольку трудно отделить причинно-следственную связь одного препарата от другого.

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции на претоманид, зарегистрированные в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)
Инфекции и инвазии		Кандидоз полости рта*	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия* Δ	Лейкопения Δ, Нейтропения* Δ, Тромбоцитопения* Δ	Лимфопения Δ, Панцитопения Δ
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Гипогликемия Лактоацидоз*Δ, Гипомагниемия	Обезвоживание Гипокальциемия, Гиповолемия,
Психические нарушения		Бессонница	Тревожность, депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия* Δ	Дисгевзия, головокружение, головная боль	
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение зрения*, раздражение глаз, боль в глазах,	Нарушение со стороны хрусталика, зуд глаз, отечность глаз,

		нейропатия зрительного нерва*Δ, сухой глаз	папиллоэдема, пресбиопия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Глухота
Нарушения со стороны сердца			Учащенное сердцебиение, синусовая тахикардия
Нарушения со стороны сосудов			Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Кашель, носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота, диспепсия	Гастрит*, диарея, запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит*, боль в животе*	Вздутие живота, глоссодиния, рвота с кровью
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности печеночных трансаминаз*	Гипербилирубинемия*	Гепатомегалия, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне*	Сухость кожи, алопеция, зуд*, сыпь*	Аллергический дерматит, гиперпигментация кожи
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Скелетно-мышечная боль*, спазмы мышц*	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Эректильная дисфункция, метроррагия
Общие нарушения и реакции в месте введения		Усталость*	Недомогание
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение гамма-глутамилтрансферазы, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, увеличение щелочной	В моче присутствует альбумин, повышение креатинфосфокиназы-MB в крови, повышенный уровень мочевой кислоты в

		фосфатазы увеличение креатинфосфокиназы крови, увеличение мочевины крови, повышение уровня липазы*, повышение уровня амилазы*, повышение уровня креатинина в крови	крови, почки, почечный клиренс снижен креатинина
--	--	---	--

Примечания:

* - Выбранные термины сгруппированы следующим образом: **периферическая нейропатия** (ощущение жжения, гипестезия, гипорефлексия, периферическая нейропатия, парестезия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, полинейропатия); **гастрит** (гастрит, хронический гастрит); **акне** (угревая сыпь, угревидный дерматит); **скелетно-мышечная боль** (артралгия, боль в спине, костохондрит, миалгия, боль в конечностях, мышечно-скелетная боль); **повышение активности печеночных трансаминаз** (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) повышенное, вызванное лекарственными препаратами повреждение печени, повышение уровня печеночных ферментов, нарушение функции печени, повышение функционального теста печени, повышение уровня трансаминаз); **сыпь** (сыпь, эритематозная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, везикулярная сыпь, нодулярная сыпь); **зуд** (зуд, генерализованный зуд, сыпь зудящая); **боль в животе** (боль в животе, боль в животе внизу, боль в животе вверху, болезненность в животе); **нарушение зрения** (затуманенное зрение, снижение остроты зрения, нарушение зрения); **повышение уровня амилазы** (амилаза повышенный уровень, гиперамилаземия); **повышение уровня липазы** (гиперлипаземия, липаза повышена); **нейропатия зрительного нерва** (нейропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва); **панкреатит** (панкреатит, геморрагический панкреатит); **анемия** (анемия, снижение гемоглобина); **тромбоцитопения** (тромбоцитопения, снижение числа тромбоцитов); **нейтропения** (нейтропения, снижение числа нейтрофилов); **гипербилирубинемия** (гипербилирубинемия, увеличение билирубина в крови); **лактоацидоз** (лактоацидоз, остеопороз); **спазмы мышц** (спазмы мышц, скованность опорно-двигательного аппарата); **усталость** (усталость, астения); **кандидоз полости рта** (кандидоз полости рта, грибковая инфекция полости рта, ангулярный хейлит).

Δ - Нежелательные реакции, которые относятся к линезолиду.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение активности трансаминаз

В исследовании Nix-TB, в котором 109 пациентов получали претоманид в комбинации с бедаквилином и линезолидом, в сочетании с пациентами ZeNix, получавшими линезолид в течение 26 недель у 19% пациентов наблюдалось повышение активности трансаминаз (очень часто). За исключением одного пациента, который умер из-за пневмонии и сепсиса, все пациенты, у которых наблюдалось повышение уровня трансаминаз, смогли продолжить или возобновить терапию после перерыва и завершить полный курс лечения.

Удлинение интервала QT на ЭКГ

Удлинение интервала QT является известной нежелательной реакцией бедаквилина. Бедаквилин в комбинации с претоманидом, по-видимому, приводит к более высокому удлинению интервала QT, чем ожидалось при применении бедаквилина в монотерапии.

Однако влияние претоманида не было полностью охарактеризовано. В исследовании Nix-TB у 6 пациентов (5,5%, часто) наблюдалось удлинение интервала QT на электрокардиограмме. За все время исследования Nix-TB ни у одного из пациентов не отмечалось превышения QTcF 480 мс после начала лечения. Сообщалось, что у одного пациента наблюдалось изменение QTcF по сравнению с исходным уровнем, превышающее 60 мс. В исследовании ZeNix у пациентов, проходивших 26-недельный курс лечения, не наблюдалось удлинения интервала QT на электрокардиограмме.

Миелосупрессия

Миелосупрессия является известной нежелательной реакцией линезолида. В исследовании Nix-TB 37% (очень часто) у большинства пациентов наблюдалась анемия, как наиболее распространенная форма гемопоетической цитопении, приписываемая линезолиду. Большинство случаев цитопении начиналось после 2 недель лечения. В целом, у трех пациентов наблюдались цитопении, которые считались серьезными: нейтропения у 1 пациента и анемия у 2 пациентов. Все 3 серьезных нежелательных явления привели либо к прекращению приема линезолида, либо к прекращению приема претоманида, бедаквилина и линезолида, и все они разрешились.

В исследовании ZeNix частота случаев миелосупрессии была выше - 28,9% против 13,3% в группе линезолида в дозе 1200 мг по сравнению с группой линезолида в дозе 600 мг в течение 26 недель. Большинство случаев миелосупрессии были либо 1-й, либо 2-й степени тяжести. В целом, большинство первых случаев миелосупрессии наблюдались в течение первых 9 недель лечения, за исключением группы, получавшей 26-недельный курс лечения в дозе 1200 мг, где примерно половина случаев наблюдалась после 9-й недели.

По объединенным данным исследований, для 2 пациентов были зарегистрированы серьезные проявления анемии при приеме линезолида в дозе 1200 мг, и ни одного случая в группе, принимавшей 600 мг.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия является известной нежелательной реакцией линезолида. В исследовании Nix-TB у 81% (очень часто) пациентов наблюдалась периферическая нейропатия. В исследовании ZeNix 17 (37,8%) пациентов, получавших терапию в дозе 1200 мг в течение 26 недель, сообщили о возникновении периферической нейропатии в результате лечения; одно из этих событий привело к прекращению лечения. В группе 26-недельного лечения линезолидом в дозе 600 мг меньше пациентов жаловались на периферическую нейропатию - 11 (24,4%), и ни одному из них не потребовалось прерывать лечение линезолидом или отменять его полностью. Большинство из этих НР были 1-ой степени тяжести и возникли после 8 недель лечения.

Нейропатия зрительного нерва

Нейропатия зрительного нерва является известной НР линезолида. У двух пациентов (2%, часто) в исследовании Nix-TB развилась нейропатия зрительного нерва, у обоих после 16 недель лечения. В обоих случаях она была серьезной, подтвержденной при исследовании сетчатки как нейропатия зрительного нерва/неврит, и привела к отмене линезолида; обе НР разрешились.

В целом, в ходе исследования ZeNix 4 пациента (2,2%) сообщили о развитии оптической нейропатии в результате неотложной терапии. Все 4 пациента входили в группу 26-недельного лечения линезолидом в дозе 1200 мг (8,9%). Максимальная степень тяжести была 1 (легкая) у 1 пациента, 2 (средней тяжести) у 2 пациентов и 3 (тяжелая) у 1 пациента. Всем пациентам линезолид был полностью отменен, за исключением 1 пациента, который уже завершил лечение на момент возникновения этого события. Начало этого события наступило после 3

месяцев лечения, и все разрешилось. В ходе исследования ZeNix при приеме линезолида в дозе 600 мг не сообщалось о каких-либо явлениях оптической нейропатии.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки претоманидом нет. Следует принять общие меры для поддержания основных жизненно важных функций, включая мониторинг жизненно важных показателей и ЭКГ в случае преднамеренной или случайной передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; другие противотуберкулезные средства.

Код АТХ: J04AK08.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Считается, что механизм действия претоманида включает ингибирование синтеза липидов клеточной стенки в аэробных условиях и образование активных форм азота в анаэробных условиях.

Восстановительная активация претоманида микобактериальной дезазафлавин (F420)-зависимой нитроредуктазой необходима для активности как в аэробных, так и в анаэробных условиях (см. также механизм резистентности ниже).

Резистентность

Активация претоманида, которая происходит внутри бактериальной клетки, зависит от ферментов, кодируемых 5 генами: кофактор F420-зависимая нитроредуктаза под названием Ddn; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа под названием Fgd1; и ферменты биосинтетического пути F420 (FbiA, FbiB и FbiC). Мутации в 5 генах, кодирующих эти ферменты (*ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), были связаны с высоким уровнем устойчивости к претоманидам *in vitro*.

Не все изоляты с повышенными минимальными ингибирующими концентрациями (MICs) имеют мутации в этих генах, что предполагает существование по крайней мере еще одного механизма резистентности.

Претоманид не проявляет перекрестной резистентности ни с какими используемыми в настоящее время противотуберкулезными препаратами, за исключением деламанида, у

которого перекрестная резистентность была продемонстрирована *in vitro*. Вероятно, это связано с тем, что претоманид и деламанид активируются одним и тем же путем. До настоящего времени в клинических исследованиях наблюдался только один случай приобретения устойчивости к претоманиду.

Контрольная точка тестирования на восприимчивость

Критерии интерпретации минимальной ингибирующей концентрации для определения чувствительности к претоманиду были установлены Европейским комитетом по тестированию на чувствительность к противомикробным препаратам (EUCAST) и перечислены ниже:

Организмы	Контрольные точки минимальной ингибиторной концентрации (мг/л)	
	Восприимчивость ($\leq$)	Устойчивость ($>$)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Примечание ^{1,2}	Примечание ^{1,2}
1. Контрольные точки не были определены с помощью эталонного метода EUCAST. Таким образом, это предварительные значения, которые могут измениться в зависимости от результатов текущих исследований с использованием эталонного протокола EUCAST для определения минимальной ингибирующей концентрации.		
2. В соответствии с опубликованными данными, полученными с помощью MGIT, рекомендуется использовать предварительное значение концентрации для тестирования, равное 2 мг/л		

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование Nix-TB:

Претоманид был оценен в многоцентровом открытом исследовании, проведенном -у пациентов с туберкулезом легких, вызванным *Mycobacterium Tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и антибактериальному инъекционному препарату второго ряда (туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью);

-или у пациентов с туберкулезом легких, вызванным *Mycobacterium Tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину, с непереносимостью или нечувствительностью к стандартной терапии.

Пациенты получали указанную схему претоманид-бедаквилин-линезолид в течение 6 месяцев (с возможностью продления до 9 месяцев) с 24 месяцами наблюдения; начальная доза линезолида составляла либо 600 мг два раза в день, либо 1200 мг один раз в день (см. раздел 4.2).

В ходе исследования было пролечено в общей сложности 109 пациентов.

Первичной конечной точкой эффективности для исследования была неэффективность лечения, определяемая как частота бактериологической неудачи, бактериологический рецидив (перевод культуры в положительный статус после завершения терапии тем же штаммом *Mycobacterium tuberculosis*, после преобразования в отрицательный во время терапии) или клиническая неудача при последующем наблюдении до 6 месяцев после окончания лечения. Пациенты, выбывшие из исследования, были классифицированы как имеющие неблагоприятный исход.

Средний возраст пациентов составил 35,6 года, при этом 48% составляли женщины и 52% - мужчины. Средняя продолжительность с момента первоначального диагноза туберкулеза составила 24 месяца. У 47%/38% пациентов были односторонние/двусторонние полости, и 51% пациентов были ВИЧ-положительными (со средним количеством клеток CD4 - 396 клеток/мкл).

Результаты первичного анализа эффективности представлены в таблице ниже.

Таблица 2. Первичный анализ эффективности для Nix-TB

	Общие	ШЛУ	НЛ/ОР МЛУ
N	109	71 (65%)	38 (35%)
Не оценено	2	1	1
Всего оценено	107	70	37
Благоприятный исход	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
Неблагоприятный исход	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

Примечания: ШЛУ (определение ВОЗ до 2021 года) - широкая лекарственная устойчивость (устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и антибактериальному инъекционному препарату второго ряда);

НЛ/ОР МЛУ - непереносимость лечения или отсутствие реакции на лечение с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость как к изониазиду, так и к рифампицину с непереносимостью лечения или отсутствием реакции на стандартную терапию).

Результаты были одинаковыми как у ВИЧ-отрицательных, так и у ВИЧ-положительных пациентов. Из 9 неблагоприятных исходов 6 были смертельными исходами во время лечения. У двух дополнительных испытуемых при последующем наблюдении после окончания лечения произошел рецидив; один из этих испытуемых позже умер.

Исследование ZeNix:

Претоманид оценивали в частично слепом рандомизированном исследовании фазы III, в котором оценивали безопасность и эффективность различных доз и продолжительности лечения линезолидом в сочетании с бедаквилином и претоманидом (BPaL):

– у пациентов с туберкулезом легких, вызванным *Mycobacterium Tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и антибактериальному инъекционному препарату второго ряда (туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), определение ВОЗ до 2021 года);

– или у пациентов с туберкулезом легких, вызванным *Mycobacterium Tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к рифампицину и/или фторхинолону или антибактериальному инъекционному препарату второго ряда (предШЛУ, определение ВОЗ до 2021 года);

– или у пациентов с туберкулезом легких, вызванным *Mycobacterium Tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину, с непереносимостью или нечувствительностью к стандартной терапии.

Всего был рандомизирован 181 пациент для получения одной из 4 групп лечения, из которых 45 человек получали линезолид в дозе 1200 мг или 600 мг в режиме BPaL в течение 26 недель, а 46 и 45 пациентов соответственно получали линезолид в дозе 1200 мг или 600 мг по схеме BPaL в течение 9 недель, соответственно. Средний возраст пациентов составил 37,1 года, из них 67,4% - мужчины. Большинство участников были представителями европеоидной расы (63,5%), а остальные – представители негроидной расы (36,5%). У большинства участников на тот момент был диагностирован (фактор стратификации) туберкулез легких, вызванный штаммом *M. tuberculosis*, который устойчив к рифампицину и либо фторхинолону, либо инъекционному антибактериальному препарату второго ряда (47,0%) или туберкулез легких, вызванный штаммом *M. tuberculosis*, который устойчив к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и инъекционному антибактериальному препарату второго ряда (41,4%), а у остальных участников был туберкулез легких, вызванный штаммом *M. tuberculosis*, который устойчив к изониазиду и рифампицину, а также непереносимость лечения или отсутствие реакции на стандартную терапию (6,6% и 5,0% соответственно).

Первичной конечной точкой эффективности была частота неэффективности лечения (неблагоприятный исход), определяемая как бактериологическая неудача или рецидив или клиническая неудача через 6 месяцев (26 недель) после окончания терапии.

Участники были классифицированы как имеющие благоприятный, неблагоприятный или не поддающийся оценке исход через 6 месяцев (26 недель) после окончания лечения. Результаты первичного анализа эффективности представлены в таблице ниже.

Таблица 3. Первичный анализ эффективности для ZeNix

	Линезолид 1200 мг 26 недель (N = 45) n (%)	Линезолид 1200 мг 9 недель (N = 46) n (%)	Линезолид 600 мг 26 недель (N = 45) n (%)	Линезолид 600 мг 9 недель (N = 45) n (%)	Всего (N = 181) n (%)
Не оценено	1	1	0	1	3
Всего оценено	44	45	45	44	178
Благоприятный исход	41 (93.2%)	40 (88.9%)	41 (91.1%)	37 (84.1%)	159 (89.3%)
Неблагоприятный исход	3 (6.8%)	5 (11.1%)	4 (8.9%)	7 (15.9%)	19 (10.7%)
95% ДИ для благоприятного исхода	81.3% - 98.6%	75.9% - 96.3%	78.8% - 97.5%	69.9% - 93.4%	83.8% - 93.4%

Примечания: ДИ - доверительный интервал; МИТТ – популяция модифицированного намерения лечить (modified intent-to-treat); N - общее число участников соответствующей группы анализа; n - количество участников в каждой категории. Благоприятный и неблагоприятный исход, как определено в плане статистического анализа для МИТТ.

Дети

Эффективность и безопасность применения лекарственного препарата не установлены.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства претоманида сходны у здоровых взрослых добровольцев и у взрослых пациентов, больных туберкулезом.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность претоманида не установлена. Два исследования баланса масс показали, что абсолютная биодоступность превышает 53% и 64% соответственно.

Время достижения максимальной концентрации T_{max} варьирует от 4 до 5 часов.

Прием 200 мг претоманида с пищей с высоким содержанием жира и калорий увеличивал среднюю максимальную концентрацию (C_{max}) на 76% и среднюю AUC_{0-inf} на 88% по сравнению с приемом натощак.

Распределение

Связывание претоманида с белками плазмы крови человека составляет 86,4%, поэтому несвязанная фракция (f_u) составляет 13,6%.

Связывание претоманида с альбумином крови человека было аналогичным (82,7%), что указывает на то, что связывание с альбумином отвечает за связывание претоманида с белками плазмы крови человека.

Средний кажущийся объем распределения (V_d/F) после однократной дозы 200 мг в сытом состоянии составлял 97 л при среднем весе 72 кг.

Биотрансформация

Метаболический профиль претоманида до конца не установлен. Претоманид активно метаболизируется с образованием более чем 19 метаболитов, идентифицируемых с помощью множества метаболических путей. В исследовании баланса массы, претоманид имел период полувыведения 16 часов, в то время как период общей радиоактивности составлял 18 дней, что указывает на присутствие частично неидентифицированных долгоживущих метаболитов.

In vitro претоманид умеренно метаболизировался изоферментом CYP3A4. Роль изофермента CYP3A4 была дополнительно подтверждена клиническим исследованием лекарственного взаимодействия с индукторами изофермента CYP3A4. Нитровосстановление в *Mycobacterium tuberculosis* и, возможно, в микрофлоре желудочно-кишечного тракта также участвует в метаболизме претоманида. Претоманид не является субстратом цитохрома изофермента P450 (CYP) 2C9, 2C19 или 2D6 *in vitro*.

Элиминация

После однократного приема ^{14}C -претоманида выведение составило приблизительно 90%, при этом около 53-65% выводилось почками и 26-38% - кишечником.

Претоманид в клинически значимых концентрациях не является субстратом или ингибитором транспортеров, насоса для экспорта желчных солей (BSEP), белка для экстррузии множественных лекарств и токсинов (MATE)1, MATE2-K, транспортера органических анионов (OAT)1, OAT1B1 и транспортера органических катионов (OCT)1. Претоманид не является субстратом OAT3, белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), Р-гликопротеина (P-gp), OCT2 и органического анионтранспортирующего полипептида (OATP)1B3. Способность претоманида ингибировать P-gp, OATP1B3, OCT2 и BCRP в клинически значимых концентрациях не исследовалась.

Кажущийся клиренс (CL/F) после однократного приема составлял 7,6 и 3,9 л/ч в состоянии натощак и при питании, соответственно. Период полувыведения составлял 17 часов.

Линейность (нелинейность)

При приеме натощак биодоступность снижалась с увеличением доз (от 50 до 1500 мг/сут), при этом насыщение абсорбции наблюдалось при дозе выше 1000 мг. При приеме пищи не наблюдалось существенных изменений в биодоступности при дозах от 50 мг до 200 мг.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика претоманида у пациентов с нарушением функции печени не установлена.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика претоманида у пациентов с нарушением функции почек не установлена.

Лица пожилого возраста

Имеются ограниченные клинические данные (n=5) о применении претоманида у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).

Раса

Не было выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике претоманида между пациентами негроидной расы и европеоидными пациентами. Фармакокинетика претоманида не была установлена в других расовых популяциях.

Дети

Фармакокинетика претоманида у детей не установлена.

5.3. Данные доклинической безопасности

Катаракта развивалась у крыс, получавших претоманид в дозе 300 мг/кг/сут в течение 13 недель при экспозиции превышающей 7-кратно максимально рекомендуемую дозу для человека (МРД) и в дозе 100 мг/кг/сут в течение 26 недель при 3-4-кратном превышении МРД. Катаракта отсутствовала в конце приема у обезьян, получавших перорально претоманид в дозе 450 мг/кг/сут (10,5-кратное превышение МРД) в течение 4 недель и 300 мг/кг/сут (5,4-кратное превышение МРД) в течение еще 12 недель, но наблюдалась у 2 из 12 обезьян во время 13-недельного восстановительного периода после лечения. В последующем исследовании на обезьянах катаракты не наблюдалось после 13 недель лечения претоманидом перорально в дозе до 300 мг/кг/сут (5-кратное превышение МРД) или в течение 20-недельного периода

восстановления после лечения. Кроме того, в исследованиях токсичности повторных доз продолжительностью до 9 месяцев у обезьян не наблюдалось катаракты (при экспозиции примерно в 2-3 раза больше МРД). Кроме того, в 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах претоманид приводил к увеличению частоты катаракты при дозе 10 мг/кг/сут, что приводило к экспозиции в том же диапазоне, что и при МРД. Клиническая значимость этого не установлена.

В исследованиях повторных доз на крысах судороги наблюдались при системной экспозиции, в 4-10 раз превышающей клиническую экспозицию при МРД 200 мг/сут ($C_{\max} = 3,1$ мкг/мл и $AUC_{0-24} = 57$ ч×мкг/мл). В исследованиях повторных доз на обезьянах судороги наблюдались при экспозиции, в 2-8 раз превышающей экспозицию у человека при МРД. У обоих видов животных судороги наблюдались при меньшей экспозиции во время более длительных исследований (6-месячных у крыс и 9-месячных у обезьян). Механизм возникновения судорог в доклинических исследованиях с применением претоманида неизвестен. Клиническая значимость этого открытия неизвестна.

Претоманид может влиять на сердечную реполяризацию посредством блокады калиевых каналов hERG и/или других сердечных ионных каналов, включая Nav1.5 и KCNQ1/minK.

Токсичность для яичек наблюдалась у крыс и мышей при экспозиции не превышающей МРД у человека. Снижение фертильности до полного бесплодия наблюдалась у самцов крыс, получавших претоманид. Прямого воздействия претоманида на репродуктивные органы у обезьян, получавших претоманид в течение 3 и 9 месяцев, не наблюдалось. У обезьян наблюдалось снижение подвижности сперматозоидов, общего количества сперматозоидов и увеличение аномального соотношения сперматозоидов. Основываясь на доклинических данных, грызуны восприимчивы к повреждению яичек, вызванному претоманидом. Уровни мужских репродуктивных гормонов у этих животных в сыворотке крови являлись биомаркерами, которые изменялись, в связи с этим повреждением. В доклиническом исследовании приматов не наблюдалось изменений в семенниках или в уровнях мужских репродуктивных гормонов, связанных с претоманидом.

Доклинические данные, основанные на общепринятых исследованиях эмбрионально-фетального развития и пери-постнатального развития у животных, не выявили особой опасности для человека.

Проникновение претоманида в грудное молоко изучали на крысах. После 14 дней дозирования 20 мг/кг/сут, средняя концентрация в плазме крови матери через 6 часов после введения дозы составила 2,84 мкг/мл, что аналогично среднему значению $C_{\max}$ в стационарном состоянии для 200 мг претоманида у человека. В то же время средняя концентрация в грудном молоке составляла 4,07 мкг/мл, а средняя концентрация в плазме крови у крысят - 0,119 мкг/мл.

Данные о концентрации претоманида в крысином молоке нельзя экстраполировать для прогнозирования концентраций претоманида в человеческом грудном молоке.

В исследованиях генотоксичности претоманида не было обнаружено никаких мутагенных или кластогенных эффектов. Циркулирующий метаболит претоманида, М50, был мутагенным в бактериальном анализе обратной мутации. В ходе 6-месячного исследования на трансгенных мышах, где вырабатывается этот метаболит, не было выявлено канцерогенного потенциала. В 2-летнем исследовании на крысах наблюдалась повышенная частота аденом клеток Лейдига при дозе 10 мг/кг/сут. Это наблюдение имеет ограниченное отношение к людям.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят тип А)

Повидон К30

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный, безводный
Магния стеарат

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 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 5 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. Допускается на картонной пачке наличие контроля первого вскрытия (в виде наклейки).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Майлан Лабораториз Лимитед,

Участок № 564/А/22, Роуд № 92, Джубили Хиллс, Хайдарабад-500096, Телангана/
India

Mylan Laboratories Limited,

Plot No. 564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills, Hyderabad-500096, Telangana

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный округ Аэропорт,
пр-кт Ленинградский, д. 72, к. 4, этаж 2, пом.9/ком.1

Тел.: +7 (495) 130-05-50

Факс + 7(495) 130-05-51

Адрес эл. почты: ru.info@viatris.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007880)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2026 № 8802
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Общая характеристика лекарственного препарата Ракстеми доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.