ЛП-N=(002158)-(РГ-RU) от 12.04.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фосапрепитант-Тева, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фосапрепитант

Каждый флакон содержит фосапрепитанта 150 мг

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Уплотненная лиофилизированная масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Фосапрепитант-Тева показан к применению у взрослых в сочетании с другими противорвотными средствами для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, обусловленных высоко эметогенной или умеренно эметогенной противоопухолевой химиотерапией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Фосапрепитант-Тева применяют в 1-ый день химиотерапии. Препарат Фосапрепитант-Тева следует применять совместно с кортикостероидами и 5-HT_3-антагонистами.

Таблица 1: *Рекомендованный режим дозирования для профилактики тошноты и рвоты, связанных с высоко эметогенной противоопухолевой химиотерапией (ВЭХ)*

	День 1	**День 2**	**День 3**	**День 4**
Фосапрепитант-Тева	150 мг внутривенно	нет	нет	нет
Дексаметазон*	12 мг внутрь	8 мг внутрь	8 мг внутрь два раза в день	8 мг внутрь два раза в день
Антагонисты 5-HT_3	Стандартная доза антагонистов 5-HT_3. Информацию о дозах см. в инструкции по применению антагониста 5-HT_3	нет	нет	нет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

* Дексаметазон следует принимать за 30 минут до начала химиотерапии в 1-ый день и утром во 2-ой, 3-ий и 4-ый дни. Дексаметазон также следует принимать вечером в 3-ий и 4-ый дни. Доза дексаметазона указана с учетом лекарственного взаимодействия.

Таблица 2: *Рекомендованный режим дозирования для профилактики тошноты и рвоты, связанных с умеренно эметогенной противоопухолевой химиотерапией (УЭХ)*

	День 1
Фосапрепитант-Тева	150 мг внутривенно
Дексаметазон*	12 мг внутрь
Антагонисты 5-HT_3	В соответствии с разделом «Способ применения и дозы» инструкции по применению подходящего антагониста 5-HT_3-рецепторов.

* Дексаметазон следует принимать за 30 минут до начала химиотерапии в 1-ый день. Доза дексаметазона выбиралась с учетом лекарственного взаимодействия.

Дополнительная информация о совместном приеме препарата с кортикостероидами изложена в разделе 4.5.

При назначении препарата Фосапрепитант-Тева в комбинации с другими противорвотными препаратами необходимо следовать инструкции по применению данных препаратов.

Особые группы пациентов

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, а также индекса массы тела (ИМТ).

Дети

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

Способ применения

Препарат Фосапрепитант-Тева применяют в виде внутривенной инфузии продолжительностью от 20 до 30 минут примерно за 30 минут до проведения химиотерапии.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к фосапрепитанту, апрепитанту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- препарат не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ввиду того, что фосапрепитант быстро метаболизируется в апрепитант (является слабым или умеренным ингибитором изофермента CYP3A4), его следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, которые метаболизируются главным образом при участии изофермента CYP3A4.

Слабое ингибирующее действие фосапрепитанта 150 мг на изофермент CYP3A4 может приводить к повышению концентраций этих совместно принимаемых перорально лекарственных препаратов (см. раздел 4.5).

Реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая покраснение, эритему, диспноэ и анафилаксию/анафилактический шок, возникали во время или сразу после инфузии фосапрепитанта. Эти реакции гиперчувствительности обычно проходили после прекращения инфузии и использования соответствующей терапии. Не рекомендуется возобновлять инфузию препарата пациентам, у которых были реакции гиперчувствительности.

Сообщалось о реакциях в месте введения при использовании препарата Фосапрепитант-Тева (см. раздел 4.8). Большинство серьезных реакций в месте введения, включая развитие тромбофлебитов и васкулитов, было описано при сопутствующей химиотерапии препаратами с кожно-нарывным действием (например, основанной на антрациклине), в особенности в связи с экстравазацией. Также были получены сообщения о развитии некроза у некоторых пациентов, получавших сопутствующую химиотерапию препаратами с кожно-нарывным действием.

Одновременное назначение фосапрепитанта перорально с варфарином может привести к клинически значимому снижению Международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать МНО в течении 2 недель, особенно через 7-10 дней после начала приема фосапрепитанта при каждом цикле химиотерапии (см. раздел 4.5).

Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течении 28 дней после приема фосапрепитанта. Во время лечения фосапрепитантом и в течении 1 месяца после приема фосапрепитанта следует использовать альтернативные или дополнительные методы контрацепции (см. раздел 4.5).

Применение у пожилых пациентов

Согласно данным, полученным в клинических исследованиях, эффективность и безопасность апрепитанта у пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет) были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов (< 65 лет). Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Применение у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данные о применении препарата у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности ограничены и данные о применении препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности отсутствуют. Препарат Фосапрепитант-Тева должен использоваться с осторожностью у данных групп пациентов.

CYP3A4 взаимодействия

Препарат Фосапрепитан-Тева должен использоваться с осторожностью у пациентов, которые одновременно принимают препараты, содержащие действующие вещества, первично метаболизированные при участии изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, такими как циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, альфентанил, производные алкалоидов спорыньи, фентанил, хинидин (см. раздел 4.5). Также необходимо подходить с особой осторожностью к совместному применению с иринотеканом ввиду того, что такая комбинация может привести к увеличению токсичности.

Совместное применение с варфарином (субстратом CYP2C9)

У пациентов на постоянной терапии варфарином МНО следует контролировать вплоть до 14 дня после приема фосапрепитанта (см. раздел 4.5).

Совместное применение с гормональными контрацептивами

Эффективность гормональных контрацептивов может уменьшаться во время и в течение 28 дней после приема фосапрепитанта. Следует использовать дополнительные альтернативные негормональные методы контрацепции во время и в течение 2 месяцев после приема фосапрепитанта (см. раздел 4.5).

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая покраснение, эритему, диспноэ и анафилаксию/анафилактический шок, возникали во время или сразу после инфузии фосапрепитанта. Эти реакции гиперчувствительности обычно проходили после прекращения инфузии и использования соответствующей терапии. Не рекомендуется возобновлять инфузию препарата пациентам, у которых были реакции гиперчувствительности.

Реакции в месте введения

Сообщалось о реакциях в месте введения при применении препарата Фосапрепитант-Тева (см. раздел 4.8). Большинство серьезных реакций в месте введения, включая развитие тромбофлебитов и васкулитов, было описано при сопутствующей химиотерапии препаратами с кожно-нарывным действием (например, основанной на антрациклине), в особенности в связи с экстравазацией. Также были получены сообщения о развитии некроза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

у некоторых пациентов, получавших сопутствующую химиотерапию препаратами с кожно-нарывным действием.

Препарат Фосапрепитан-Тева нельзя вводить в виде болюсной инъекции, его следует всегда разводить и вводить в виде внутривенной инфузии (см. раздел 4.2). Препарат нельзя вводить внутримышечно или подкожно. Тромбоз незначительной степени выраженности в месте инъекции наблюдался при введении в высоких дозах. Если наблюдаются симптомы местного раздражения, следует прекратить инфузию и возобновить введение в другую вену.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не изучалась.

Натрий

Фосапрепитант-Тева содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные взаимодействия после применения фосапрепитанта наиболее вероятно происходят с препаратами, которые взаимодействуют с апрепитантом. Дальнейшая информация получена по данным исследований, выполненных с апрепитантом для перорального приема и исследований совместного применения фосапрепитанта вместе с дексаметазоном, мидазоламом или дилтиаземом.

Апрепитант является субстратом, слабым или умеренным ингибитором и индуктором изофермента CYP3A4. Апрепитант также является индуктором изофермента CYP2C9.

При однократном приеме препарат Фосапрепитан-Тева является слабым ингибитором изофермента CYP3A4 и не вызывает индукцию изофермента CYP3A4. Предполагается, что препарат Фосапрепитант-Тева в форме для внутривенного введения будет вызывать меньшую или не большую индукцию изоферментов CYP2C9, чем апрепитант при пероральном приеме.

Влияние фосапрепитанта/апрепитанта на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Апрепитант как слабый или умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и фосапрепитант как слабый ингибитор изофермента CYP3A4 могут повышать плазменную концентрацию принимаемых одновременно лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит при участии изофермента CYP3A4.

Фосапрепитант не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом или цизапридом. Ингибирование изофермента CYP3A4 под влиянием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

апрепитанта может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным или опасным для жизни реакциям (см. Раздел 4.3).

Было показано, что апрепитант индуцирует метаболизм S(-) варфарина и толбутамида, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9. Одновременное назначение фосапрепитанта с этими или другими препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, с фенитоином), может привести к снижению концентрации в плазме этих препаратов.

Взаимодействие фосапрепитанта с препаратами, являющимися субстратами переносчика Р-гликопротеина, маловероятно ввиду того, что в клинических исследованиях было показано отсутствие взаимодействия апрепитанта с дигоксином при пероральном приеме.

Антагонисты 5-HT_3

В ходе клинических исследований лекарственного взаимодействия было показано, что апрепитант при приеме 125 мг в 1-й день и 80 мг во 2-ой и 3-ий дни не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики антагонистов серотониновых 5-HT_3-рецепторов – ондансетрона, гранисетрона и гидродоласетрона (активного метаболита доласетрона).

Кортикостероиды

Дексаметазон: при совместном приеме фосапрепитанта 150 мг и дексаметазона перорально в дозе 8 мг в 1-ый, 2-ой, 3-ий дни, введение фосапрепитанта в 1-й день вызывало повышение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») дексаметазона приблизительно в 2 раза на 1-ый и 2-ой дни. Доза дексаметазона (при пероральном приеме) в сочетании с фосапрепитантом 150 мг (внутривенно в 1-ый день) должна быть снижена в 1-ый и во 2-ой дни приблизительно на 50 % для достижения экспозиции дексаметазона аналогичной таковой при назначении без фосапрепитанта 150 мг внутривенно в 1-ый день.

Метилпреднизолон: при одновременном пероральном приеме апрепитанта в дозе 125 мг в 1-ый день и в дозе 80 мг/день во 2-ой и 3-ий дни было отмечено увеличение AUC метилпреднизолона, субстрата изофермента CYP3A4, в 1,3 раза в 1-ый день и в 2,5 раза в 3-ий день при внутривенном введении метилпреднизолона в дозе 125 мг в 1-ый день и при пероральном приеме в дозе 40 мг во 2-ой и 3-ий дни.

Химиотерапевтические препараты

В клинических исследованиях, после перорального приема апрепитанта назначались химиотерапевтические препараты, метаболизм которых, главным образом или частично, происходит при участии изофермента CYP3A4: этопозид, винорелбин, доцетаксел, ифосфамид, циклофосфамид, иринотекан и паклитаксел. Дозы указанных препаратов не корректировались с учетом потенциальных лекарственных взаимодействий. Следует соблюдать осторожность и тщательно контролировать состояние пациента при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

этих и других химиотерапевтических препаратов, метаболизм которых происходит, главным образом, при участии CYP3A4. В пострегистрационных исследованиях были зафиксированы случаи нейротоксичности, как возможной нежелательной реакции ифосфамида, применяемого совместно с апрепитантом.

Доцетаксел: в отдельном исследовании фармакокинетики при пероральном приеме апрепитанта (для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией) какого-либо влияния на фармакокинетику доцетаксела отмечено не было.

Винорелбин: в отдельном исследовании фармакокинетики при пероральном приеме апрепитанта (для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией) какого-либо влияния на фармакокинетику винорелбина отмечено не было.

Иммунодепрессанты

После приема однократной дозы фосапрепитанта 150 мг ожидается временное умеренное увеличение (в течение двух дней) экспозиции иммунодепрессантов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, циклоспорин, такролимус, эверолимус и сиролимус), с ее возможным последующим легким уменьшением. Учитывая кратковременность увеличения экспозиции на основании данных мониторинга терапевтической дозы не рекомендуется уменьшение дозы иммунодепрессантов в день приема и на следующий день после приема препарата Фосапрепитант-Тева.

Варфарин

Апрепитант назначался здоровым субъектам, получавшим длительную терапию варфарином, однократно в дозе 125 мг перорально в 1-й день и в дозе 80 мг/день во 2-й и в 3-й дни. Несмотря на отсутствие какого-либо влияния на AUC R (+) или S (-) варфарина, в 3-й день при пероральном приеме апрепитанта, отмечалось уменьшение минимальной концентрации S(-) варфарина (субстрата изофермента CYP3A4) на 34 %, которое сопровождалось уменьшением протромбинового времени на 14 % (МНО) через 5 дней после окончания перорального приема апрепитанта. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать протромбиновое время (МНО) в течении 2 недель при каждом цикле химиотерапии и особенно через 7-10 дней после начала применения фосапрепитанта.

Толбутамид

Апрепитант при пероральном приеме в дозе 125 мг в 1-ый день и 80 мг во 2-ой и 3-ий дни вызывает уменьшение AUC толбутамида (субстрат изофермента CYP3A4) на 23 % в 4-ый день, на 28 % в 8-ой день и на 15 % в 15-ый день, при этом толбутамид в однократной дозе 500 мг назначали перед началом трехдневного режима перорального приема апрепитанта в 4-ый, в 8-ой и в 15-ый дни.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пероральные контрацептивы

При одновременном приеме апрепитанта в капсулах по 100 мг один раз в день в течении 14 дней и перорального контрацептива, содержащего 35 мкг этинилэстрадиола и 1 мг норэтиндрона, отмечалось уменьшение AUC этинилэстрадиола на 43 % и уменьшение AUC норэтиндрона на 8 %.

В другом исследовании, однократный прием перорального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол и норэтиндрон, назначенного с 1-го по 21-ый дни, сочетался с одновременным назначением апрепитанта для перорального приема по схеме – 125 мг на 8-ой день и 80 мг/день на 9-ый и 10-ый дни, ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно на 8-ой день и дексаметазона, назначенного перорально в дозе 12 мг на 8–ой день и 8 мг на 9-ый, 10-ый, 11-ый дни. В исследовании AUC этинилэстрадиола уменьшалась на 19 % на 10-ый день, и отмечалось снижение минимальной концентрации этинилэстрадиола на 64 % с 9-го по 21-ый дни. Несмотря на отсутствие влияния апрепитанта при пероральном приеме на AUC норэтиндрона на 10-ый день, отмечалось снижение минимальной концентрации норэтиндрона до 60 % с 9-го до 21-ый дни.

Эффективность гормональных контрацептивов в период приема и в течение 28 дней после окончания приема фосапрепитанта может быть снижена. Во время лечения фосапрепитантом и в течение 1 месяца после окончания приема фосапрепитанта следует применять альтернативные или дополнительные методы контрацепции.

Мидазолам

Прием 150 мг фосапрепитанта в виде однократной внутривенной дозы в 1-й день увеличивал AUC $_{0-\infty}$ мидазолама примерно в 1,8 раз на 1-ый день и не имел эффекта на 4-ый день, при этом мидазолам принимался в дозе 2 мг однократно перорально в 1-ый и 4-ый дни.

Фосапрепитант в дозе 150 мг внутривенно является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, так как применение его в однократной дозе в 1-ый день не приводило ни к ингибированию, ни к индукции изофермента CYP3A4, наблюдаемых на 4-й день.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

Апрепитант является субстратом изофермента CYP3A4, вследствие чего одновременный прием фосапрепитанта с препаратами, которые ингибируют активность изофермента CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме крови. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать фосапрепитант в комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, с кетоконазолом), но одновременный прием апрепитанта с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(например, дилтиаземом) не вызывает клинически значимых изменений концентрации апрепитанта в плазме крови.

Апрепитант является субстратом изофермента CYP3A4, вследствие чего одновременный прием фосапрепитанта с препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином), может привести к уменьшению его концентрации в плазме крови и к снижению эффективности.

Кетоконазол

При назначении апрепитанта однократно перорально в дозе 125 мг в 5-ый день 10-дневной схемы лечения кетоконазолом (400мг/день), являющимся сильным ингибитором изофермента CYP3A4, AUC апрепитанта увеличилась приблизительно в 5 раз, а конечный период полувыведения апрепитанта увеличился приблизительно в 3 раза. Необходимо с осторожностью назначать фосапрепитант в комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Рифампицин

При назначении апрепитанта однократно перорально в дозе 325 мг в 9-ый день 14-дневной схемы лечения рифампицином, являющимся сильным индуктором изофермента CYP3A4, AUC апрепитанта уменьшилась приблизительно в 11 раз, а конечный период полувыведения апрепитанта уменьшился приблизительно в 3 раза. Одновременный прием фосапрепитанта с препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента CYP3A4, может привести к уменьшению его концентрации в плазме крови и к снижению эффективности.

Дополнительные данные о взаимодействии

Дилтиазем

У пациентов с легкой и средней артериальной гипертензией, инфузия 100 мг фосапрепитанта в течении 15 минут в комбинации с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза в день приводила к увеличению AUC апрепитанта в 1,5 раза и увеличению AUC дилтиазема в 1,4 раза. Фармакокинетические эффекты приводили к небольшому, но клинически значимому понижению диастолического давления (понижение на 16,8 мм рт. ст. при применении фосапрепитанта и на 10,5 мм рт. ст. без фосапрепитанта) и к небольшому, но клинически значимому понижению систолического давления (понижение на 24,4 мм рт. ст. при применении фосапрепитанта и на 18,8 мм рт. ст. без фосапрепитанта), но не вызывали клинически значимых изменений ЧСС, интервала PR по сравнению с изменением данных показателей при приеме только дилтиазема.

В том же исследовании апрепитант назначался один раз в сутки в виде таблеток в дозе, сопоставимой с 230 мг препарата в капсулах, с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза в сутки в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

течение 5 дней, что приводило к увеличению AUC апрепитанта в 2 раза и одновременному увеличению AUC дилтиазема в 1,7 раза. Эти фармакокинетические эффекты не приводили к клинически значимым изменениям ЭКГ, ЧСС или АД по сравнению с изменениями данных показателей при приеме только дилтиазема.

Пароксетин

Одновременный прием апрепитанта 1 раз в сутки в форме таблеток в дозе, сопоставимой с 85 мг или 170 мг препарата в капсулах, и пароксетина в дозе 20 мг 1 раз в сутки приводил к уменьшению AUC приблизительно на 25 % и C_{max} (средняя максимальная концентрация) приблизительно на 20 % как для апрепитанта, так и для пароксетина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Эффективность гормональных контрацептивов может снижаться во время и в течение 28 дней после введения фосапрепитанта. Во время лечения фосапрепитантом и в течение 2 месяцев после введения последней дозы фосапрепитанта следует использовать альтернативные или дополнительные негормональные средства контрацепции (см. Разделы 4.4 и 4.5).

Беременность

Не было проведено контролируемых клинических исследований по применению препарата у беременных женщин и женщин в период грудного вскармливания. Применение препарата при беременности противопоказано.

Лактация

Данные о выделении препарата с грудным молоком у женщин отсутствуют. Ввиду того, что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком и в связи с риском нежелательных реакций у грудного ребенка, при проведении терапии грудное вскармливание следует прекратить.

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

Исследования о влиянии препарата Фосапрепитант-Тева на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако некоторые нежелательные реакции, связанные с использованием препарата, могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Индивидуальные реакции при применении препарата могут быть различными (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ввиду того, что фосапрепитант метаболизируется до апрепитанта, при назначении препарата возможны те же нежелательные реакции, что и для апрепитанта.

Апрепитант для приема внутрь

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР), связанными с высокоэметогенной химиотерапией (ВЭХ), у пациентов, получавших апрепитант в трехдневном режиме, и наблюдаемыми с большей частотой, чем при стандартной терапии, были: икота (4,6%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (2,8%), диспепсия (2,6%), запор (2,4%), головная боль (2,0%) и снижение аппетита (2,0%). Наиболее часто встречающейся НР, связанной с умеренно эметогенной химиотерапией (УЭХ), у пациентов, получавших апрепитант, и наблюдаемой с большей частотой, чем при стандартной терапии, была повышенная утомляемость (1,4%).

Профиль нежелательных реакций при проведении до 6 циклов химиотерапии в исследованиях ВЭХ и УЭХ с применением апрепитанта был сопоставим с таковым во время первого цикла химиотерапии.

В другом исследовании с применением апрепитанта для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, было получено сообщение о серьезной НР – синдроме Стивенса-Джонсона.

Фосапрепитант

Общая безопасность фосапрепитанта была оценена приблизительно у 1600 пациентов.

Предупреждение тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией.

Умеренно эметогенная химиотерапия (УЭХ)

В активно-контролируемом клиническом исследовании у пациентов, получавших УЭХ, безопасность была оценена у 504 пациентов, получавших однократную дозу фосапрепитанта 150 мг в комбинации с ондансетроном и дексаметазоном (режим лечения фосапрепитантом) по сравнению с 497 пациентами контрольной группы, получавшими только ондансетрон и дексаметазон. Наиболее часто применяемыми умеренно эметогенными химиотерапевтическими препаратами были карбоплатин, оксалиплатин и циклофосфамид.

Высокоэметогенная химиотерапии (ВЭХ)

В ходе активно-контролируемого клинического исследования у пациентов, получавших ВЭХ, включавшую цисплатин (≥70 мг/м^2), безопасность была оценена у 1143 пациентов, получавших однократную дозу фосапрепитанта 150 мг, по сравнению с 1169 пациентами, получавшими апрепитант в трехдневном режиме. Другими часто применяемыми сопутствующими химиотерапевтическими препаратами были фторурацил, гемцитабин,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

паклитаксел и этопозид. Профиль безопасности был сопоставим с профилем безопасности в исследовании умеренно эметогенной химиотерапии (УЭХ) с фосапрепитантом.

Другие исследования

Одноразовый прием апрепитанта 40 мг был изучен для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов (не получавших химиотерапию) после проведения общей анестезии. В этих исследованиях наблюдались следующие нежелательные реакции, с частотой возникновения выше, чем при приеме препарата сравнения (ондансетрон): увеличение активности АЛТ, боль в верхней части живота, атипичный шум в кишечнике, дизартрия, диспноэ, гипестезия, бессонница, миоз, тошнота, нарушение чувствительности, дискомфорт в области кишечника, снижение остроты зрения, хрипы.

Дополнительно были получены сообщения о двух серьезных нежелательных реакциях при изучении применения апрепитанта в более высоких дозах для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты: 1 случай запора и 1 случай частичной кишечной непроходимости.

Одно сообщение об ангионевротическом отеке и крапивнице было получено как серьезная нежелательная реакция при исследовании применения апрепитанта не для предотвращения послеоперационной или вызванной химиотерапией тошноты и рвоты.

Резюме нежелательных реакций

При объединенном анализе исследований ВЭХ и УЭХ у пациентов, получавших лечение апрепитантом в трехдневном режиме, наблюдались следующие, связанные с приемом препарата, нежелательные реакции, причем с большей частотой, чем при стандартной терапии: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000).

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Частота**
Инфекционные и паразитарные заболевания	кандидоз, стафилококковая инфекция	редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	фебрильная нейтропения, анемия	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции	неизвестно
Нарушения метаболизма и питания	снижение аппетита	часто
	полидипсия	редко
Психические нарушения	тревожность	нечасто
	дезориентация, эйфория	редко
	головокружение, сонливость	нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны нервной системы	когнитивные расстройства, заторможенность, извращение вкуса	редко
Нарушения со стороны органа зрения	конъюнктивит	редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	шум в ушах	редко
Нарушения со стороны сердца	учащенное сердцебиение	нечасто
	брадикардия, сердечно-сосудистые заболевания	редко
Нарушения со стороны сосудов	приступообразные ощущения жара (приливы)	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	икота	часто
	боль в горле, чихание, кашель, синдром постназального затекания, раздражение глотки	редко
Желудочно-кишечные нарушения	диспепсия	часто
	отрыжка, тошнота*, рвота*, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в животе, сухость во рту, метеоризм	нечасто
	твердый стул, перфорация язвы двенадцатиперстной кишки, стоматит, вздутие живота, нейтропенический колит	редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь, акне	нечасто
	фотосенсибилизация, повышенная потливость, себорея, повышение жирности кожи, зудящая сыпь	редко
	кожный зуд, крапивница	неизвестно
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	мышечная слабость, мышечные спазмы	редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	дизурия	нечасто
	поллакиурия	редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	утомляемость	часто
	слабость, дискомфорт,	нечасто
	отеки, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, нарушение походки	редко
	повышение активности АЛТ;	часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности АСТ, повышение активности щелочной фосфатазы в крови	нечасто
	увеличение диуреза, наличие эритроцитов в моче, гипонатриемия, уменьшение массы тела, глюкозурия, уменьшение числа нейтрофилов	редко

Следующие клинически значимые нежелательные реакции сообщались у пациентов, проходивших лечение фосапрепитантом, с большей частотой, чем в контрольной группе:
[часто (от ≥1 / 100 до <1/10); нечасто (от ≥1 / 1000 до <1/100)]

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Частота**
Нарушения со стороны сердца	учащенное сердцебиение	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	запор	часто
	вздутие живота, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия	нечасто
Общие расстройства и реакции в месте введения	боль в месте введения	часто
	слабость	нечасто
Инфекционные и паразитарные заболевания	кандидозный стоматит	нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	снижение аппетита	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель, боль в горле, раздражение глотки	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	приступообразные ощущения жара (приливы)	нечасто

Далее представлены дополнительные, клинически значимые, связанные с применением фосапрепитанта в дозе 150 мг нежелательные явления, и не отмеченные в описанных выше клинических исследованиях с применением апрепитанта перорально или в исследованиях УЭХ с фосапрепитантом:
[часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000)]

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Частота**
Общие расстройства и реакции в месте введения	эритема в месте введения, боль в месте введения	нечасто
	уплотнение в месте введения	часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лабораторные и инструментальные данные	повышение артериального давления	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	эритема	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	приступообразные ощущения жара (приливы), тромбофлебиты (преимущественно тромбофлебиты в месте введения)	нечасто

Данные пострегистрационных исследований

В пострегистрационный период было сообщено о нежелательных реакциях, приведенных ниже. Вследствие того, что отчеты поступали от добровольцев из групп населения с неопределенной численностью, невозможно достоверно определить ожидаемую частоту или причинную связь с приемом препарата.

Нарушения со стороны кожи и кожных придатков

зуд, сыпь, крапивница, редко – синдром Стивенса-Джонсона (токсический эпидермальный некролиз);

Нарушения со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции/ анафилактический шок.

Наблюдались реакции гиперчувствительности немедленного типа, такие как покраснение, эритема и диспноэ, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта (см. раздел 4.4).

Сообщение 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Передозировка

Симптомы

Какая-либо специфическая информация по устранению симптомов передозировки препаратом Фосапрепитан-Тева отсутствует. При однократном введении добровольцам фосапрепитанта до 200 мг внутривенно или приеме апрепитанта до 600 мг перорально была показана хорошая переносимость. У троих из 33 добровольцев, получавших фосапрепитант в дозе 200 мг, отмечались тромбозы в месте инъекции слабой степени выраженности. В ходе исследований, не связанных с изучением индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты, была показана хорошая переносимость апрепитанта при назначении пациентам апрепитанта в дозе 375 мг 1 раз в день в течении 42 дней. У 33 онкологических пациентов была показана хорошая переносимость апрепитанта при однократном приеме дозы 375 мг в 1-ый день и 250 мг 1 раз в день со 2-го по 5-ый дни. Сообщалось о возникновении сонливости и головной боли у одного пациента, принявшего 1440 мг апрепитанта.

Лечение

В случае передозировки препарат следует отменить и обеспечить общую поддерживающую терапию и контроль за состоянием пациента. В связи с противорвотным действием апрепитанта лекарственные препараты, вызывающие рвоту, могут оказаться не эффективны. При передозировке апрепитанта гемодиализ не эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство – нейрокининовых рецепторов блокатор.

Код АТХ: A04AD12

Механизм действия

Активным метаболитом фосапрепитанта является апрепитант – селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK_1) субстанции Р. Изотопные исследования показали, что избирательность связывания апрепитанта с NK_1- рецепторами по крайней мере в 3000 раз выше, чем с другими ферментами, транспортными белками, ионными каналами и рецепторами, включая дофаминовые и серотониновые рецепторы, которые являются мишенями существующих препаратов для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии.

В доклинических исследованиях показано, что антагонисты NK_1- рецепторы предотвращают рвоту, вызванную химиотерапевтическими препаратами, такими как цисплатин, за счет центрального механизма действия. По данным, полученным в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

исследованиях с позитрон-эмиссионной томографией (ПЭТ), апрепитант проникает в головной мозг и связывается с NK_1- рецепторами. Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, препарат ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, вызванные цисплатином, а также повышает противорвотную активность антагонистов $5\text{-}HT_3$-рецепторов (например, ондансетрон) и глюкокортикостероида дексаметазона.

Электрофизиология сердца

В рандомизированном двойном слепом положительно-контролируемом исследовании QTc интервала, однократная доза фосапрепитанта 200 мг не влияла на величину QTc интервала.

Доля связанных мозговых NK_1- рецепторов, оцененная ПЭТ

При однократной внутривенной дозе фосапрепитанта 150 мг у здоровых молодых добровольцев связывание NK_1- рецепторов головного мозга составляло 100 % через 24 часа, не менее 97 % через 48 часов и от 41 % до 75 % через 120 часов. Доля связанных NK_1-рецепторов коррелировала с концентрацией апрепитанта в плазме.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократной внутривенной 20-минутной инфузии 150 мг фосапрепитанта здоровым добровольцам средняя $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация-время») апрепитанта равна 35,0 мкг∗ч/мл, а средняя максимальная концентрация апрепитанта – 4,01 мкг/мл.

Распределение

Фосапрепитант быстро метаболизируется до апрепитанта. Апрепитант связывается с белками более чем на 95 %. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения в равновесном состоянии (Vd_{ss}) у человека составляет приблизительно 66 л. Данные исследований ПЭТ показали, что апрепитант проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Превращение фосапрепитанта в апрепитант может происходить в различных тканях. Фосапрепитант превращается в апрепитант после внутривенного введения в течении 30 минут после окончания инфузии. Апрепитант подвергается активному метаболизму. В плазме крови человека идентифицировано семь метаболитов апрепитанта, которые обладают слабой активностью. Метаболизм апрепитанта происходит в большей степени путем окисления морфолинового кольца и боковых цепей. Исследования in-vitro с использованием микросом печени человека показывают, что апрепитант метаболизируется преимущественно через изофермент CYP3A4, незначительно через изоферменты CYP1A2 и CYP2C19, и не метаболизируются через изоферменты CYP2D6, CYP2C9 или CYP2E1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Все метаболиты, которые наблюдались в моче, кале и плазме крови после внутривенного введения 100 мг [^{14}C]-фосапрепитанта также наблюдались после перорального приема [^{14}C]-апрепитанта. После превращения 245,3 мг фосапрепитанта димеглумина (эквивалентно 150 мг фосапрепитанта свободной кислоты) в апрепитант высвобождается 23.9 мг фосфорной кислоты и 95,3 мг меглумина.

Элиминация

После однократного внутривенного введения 100 мг [^{14}C]-фосапрепитанта здоровым добровольцам, 57 % радиоактивности определялось в моче и 45 % - в кале. Апрепитант выводится, в основном, в виде метаболитов, неизмененный апрепитант не выводится почками. Конечный период полувыведения апрепитанта составляет примерно от 9 до 13 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

После однократного перорального приема апрепитанта, AUC_{0-24} и C_{max} для апрепитанта были на 9 % и 17 % соответственно выше у женщин, чем у мужчин. Время полувыведения апрепитанта у женщин было на 25 % меньше, чем у мужчин, а T_{max} отмечалось примерно в одно и тоже время. Это различие не было признано клинически значимым. Коррекции дозы на основании половой принадлежности не требуется.

Раса

После однократного перорального приема апрепитанта, AUC_{0-24} приблизительно на 27 % и 31 % выше у латиноамериканцев по сравнению с пациентами европеоидной расы и афроамериканцами соответственно. C_{max} на 19 % и 29 % выше у латиноамериканцев по сравнению с пациентами европеоидной расы и афроамериканцев соответственно. После однократного перорального приема апрепитанта у азиатов показало увеличение AUC_{0-24} и C_{max} на 74 % и 47 % соответственно по сравнению с пациентами европеоидной расы. Данные различия не были признаны клинически значимыми. Коррекция дозы на основании расовой принадлежности не требуется.

Пожилые пациенты

После однократного перорального приема 125 мг апрепитанта в 1-ый день и 80 мг/день со 2-го по 5-ый дни AUC_{0-24} апрепитанта у пожилых пациентов (от 65 лет и старше) была на 21 % больше в 1-ый день и на 36 % больше в 5-ый день, чем у молодых пациентов. У пожилых пациентов C_{max} была на 10 % выше в 1-ый день и на 24 % выше в 5-ый день, чем у молодых пациентов. Данные различия не были признаны клинически значимыми. Коррекция дозы для пожилых пациентов на основании расовой принадлежности не требуется.

Индекс массы тела (ИМТ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ИМТ не влияет на фармакокинетику препарата.

Печеночная недостаточность

Фосапрепитант метаболизируется в различных внепеченочных тканях, следовательно, влияния печеночной недостаточности на превращение фосапрепитанта в апрепитант не ожидается. Пациенты с легкой и средней степенью печеночной недостаточности хорошо переносили пероральный прием апрепитанта. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после однократного приема 125 мг апрепитанта в 1-ый день и 80 мг/день во 2-ой и 3-ий дни AUC_{0-24} апрепитанта была на 11 % меньше в 1-ый день и на 36 % ниже в 3-ий день, чем у здоровых добровольцев, получавших препарат в таком же режиме. У пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC_{0-24} апрепитанта была на 10 % больше в 1-ый день и на 18 % больше в 3-ый день, чем у здоровых добровольцев, получавших препарат в таком же режиме. Эти различия AUC_{0-24} не были признаны клинически значимыми, поэтому коррекции дозы у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не требуется. Для пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) клинических и фармакологических данных не имеется.

Почечная недостаточность

пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), нуждающиеся в гемодиализе, получали разовую дозу апрепитанта 240 мг. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности, $AUC_{0-\infty}$ для суммарного апрепитанта (не связанного и связанного с белками) была снижена на 21 %, а C_{max} была снижена на 32 % по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с ТСПН, находящихся на гемодиализе, $AUC_{0-\infty}$ для суммарного апрепитанта была снижена на 42 %, а C_{max} была снижена на 32 %. В связи с небольшим снижением связывания апрепитанта с белками у пациентов с почечной недостаточностью, AUC для фармакологически активного несвязанного апрепитанта у таких пациентов значительно не отличалась от таковой у здоровых добровольцев. Гемодиализ, проведенный через 4 или 48 часов после приема дозы, не оказывал значительного влияния на фармакокинетику апрепитанта: в диализате обнаруживалось менее 0,2 % дозы. Коррекция дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и пациентов с ТСПН, находящихся на гемодиализе, не требуется.

Дети

Применение фосапрепитанта у пациентов в возрасте до 18 лет не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия эдетата дигидрат

Повидон К12

Меглумин

Хлористоводородной кислоты раствор 1М и/или Меглумина раствор 1М

6.2. Несовместимость

Фосапрепитант несовместим с растворами, содержащими двухвалентные катионы (например, Ca^{2+}, Mg^{2+}), в том числе раствором Хартмана и раствором Рингера с лактатом. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор хранить при температуре не выше 25 °С и использовать в течение 24 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

По 941,1 мг препарата (что соответствует 150 мг фосапрепитанта – в виде фосапрепитанта димеглумина) в бесцветный стеклянный флакон вместимостью 10 мл, герметично укупоренный бромбутиловой пробкой с фторированным полимерным покрытием и обкатанный алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском. На флакон может быть нанесен прозрачный защитный слой из термоусадочной пленки.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

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

Приготовление раствора для инфузий Фосапрепитант-Тева:

1. Содержимое флакона необходимо растворить в 5 мл раствора 0,9 % раствора хлорида натрия. Вводите 0,9 % раствор хлорида натрия так, чтобы он стекал по стенке флакона для предотвращения образования пены. Осторожно перемешайте содержимое плавными вращательными движениями. Не встряхивать!

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.04.2023 № 6805
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

2. Полученный раствор наберите в шприц и перенесите полный объем препарата из флакона в мешок для инфузий или флакон, заполненный 145 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций, для получения общего объема раствора 150 мл и конечной концентрации 1 мг/мл. Следует осторожно перемешать содержимое мешка или флакона. Раствор для инфузии перед введением необходимо осмотреть перед введением на наличие осадка или изменение цвета.

3. Следует ввести полный объем из приготовленного пакета для инфузии (150 мл).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, г. Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПРЕВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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