ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЭМЕНД®

Регистрационный номер: ЛП-№(000274)-(РГ-RU)

Торговое наименование: Эменд®

Международное непатентованное или группировочное наименование: апрепитант

Лекарственная форма: капсулы

СОСТАВ

Каждая капсула содержит

активное вещество: апрепитант 80 мг или 125 мг;

вспомогательные вещества:

капсулы 80 мг: гидроксипропилцеллюлоза 16,00 мг, натрия лаурилсульфат 0,3097 мг, сахароза 80,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (в гранулах) 39,16 мг, натрия лаурилсульфат микронизированный 0,4310 мг;

состав твердой желатиновой капсулы: титана диоксид 1,0434 мг, желатин до 58 мг;

капсулы 125 мг: гидроксипропилцеллюлоза 25,00 мг, натрия лаурилсульфат 0,4839 мг, сахароза 125,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (в гранулах) 61,21 мг, натрия лаурилсульфат микронизированный 0,6738 мг;

состав твердой желатиновой капсулы: титана диоксид 1,3672 мг, желатин до 76 мг; оксид железа желтый 0,0182 мг, оксид железа красный 0,1155 мг.

Чернила черные SW-9008/9009.

ОПИСАНИЕ

Капсулы 80 мг: твердая желатиновая капсула с непрозрачной крышечкой белого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета с надписями «461» и «80mg», нанесенными черными чернилами.

Капсулы 125 мг: твердая желатиновая капсула с непрозрачной крышечкой розового цвета и непрозрачным корпусом белого цвета с надписями «462» и «125mg», нанесенными черными чернилами.

Содержимое капсул: гранулы белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противорвотное средство, нейрокининовых рецепторов антагонист

Код АТХ: A04AD12

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

145 97

Апрепитант — это селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK1) субстанции Р. Избирательность связывания апрепитанта с NK1 рецепторами по крайней мере в 3000 раз выше, чем для других ферментов, переносчиков ионных каналов и участков рецепторов, включая дофаминовые и серотониновые рецепторы, которые являются мишенями существующих в настоящее время препаратов, применяющихся для лечения тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией.

В доклинических исследованиях было показано, что антагонисты NK_1 рецепторов предупреждают развитие рвоты, вызванной химиотерапевтическими препаратами (например, цисплатином), за счет центрального механизма действия. Апрепитант проникает в головной мозг и связывается с мозговыми NK_1 рецепторами. Обладая длительным центральным действием, апрепитант ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, вызванной цисплатином, а также усиливает при этом противорвотное действие ондансетрона и дексаметазона.

Фармакокинетика

Всасывание

Средняя абсолютная биодоступность при пероральном приеме апрепитанта составляет приблизительно 60–65%, а средняя максимальная концентрация апрепитанта в плазме (C_{max}) наблюдается приблизительно через 4 часа (T_{max}) после приема препарата. Прием капсулы одновременно с приемом пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность апрепитанта.

Фармакокинетика апрепитанта в диапазоне клинических доз является нелинейной. После перорального приема препарата Эменд® в дозе 125 мг в 1-й день и затем в дозе 80 мг в сутки во 2-ой и 3-й дни площадь под кривой «концентрация – время» на протяжении 24 часов составляла приблизительно 19,5 мкг х час/мл в 1-й день и 20,1 мкг х час/мл на 3-й день. C_{max} составила 1,5 мкг/мл и 1,4 мкг/мл в 1-й и 3-й дни соответственно и достигалась приблизительно через 4 часа (T_{max}) после приема препарата.

Распределение

Апрепитант связывается с белками плазмы более чем на 95%. Равновесный объем распределения (среднее геометрическое Vd_{ss}) у человека составляет приблизительно 66 л. Апрепитант проникает через плаценту у крыс и гематоэнцефалический барьер у крыс и хорьков.

У человека апрепитант проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Апрепитант подвергается интенсивному метаболизму в печени посредством окисления в морфолиновом кольце и его боковых цепях в основном под действием изофермента

CYP3A4, и лишь небольшая часть препарата метаболизируется через изоферменты CYP1A2 и CYP2C19 (CYP2D6, CYP2C9 или CYP2E1 в метаболизме апрепитанта не участвуют).

Выведение

Апрепитант элиминируется главным образом в виде метаболитов через кишечник (86%) и почками (5%). Кажущийся плазменный клиренс апрепитанта составляет приблизительно от 60 до 84 мл/мин. Кажущийся конечный период полувыведения составляет приблизительно от 9 до 13 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Фармакокинетика препарата Эменд® у пациентов в возрасте младше 18 лет не изучалась.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата Эменд® у пожилых пациентов не требуется. После перорального приема разовой дозы 125 мг препарата Эменд® в 1-й день и 80 мг 1 раз в день во 2-й и 5-й дни площадь под кривой «концентрация – время» на протяжении 24 часов у пожилых лиц (≥65 лет) была на 21% больше в 1-й день и на 36% больше на 5-й день, чем у лиц младше 65 лет. C_{max} при этом была на 10% выше в 1-й день и на 24% выше на 5-й день. Данные различия не являлись клинически значимыми.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции доз препарата Эменд® у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не требуется. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после приема разовой дозы 125 мг препарата Эменд® в 1-й день и 80 мг в день во 2-й и 3-й дни площадь под кривой «концентрация – время» на протяжении 24-часов была на 11% меньше в 1-й день и на 36% ниже на 3-й день, чем у здоровых добровольцев, получивших те же дозы препарата. У пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) площадь под кривой «концентрация – время» апрепитанта на протяжении 24-часов была на 10% больше в 1-й день и на 18% больше на 3-й день, чем у здоровых добровольцев, получивших те же дозы. Данные различия не признаны клинически значимыми.

Опыта применения препарата Эменд® у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не требуется.

Пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе, получали препарат Эменд® однократно в дозе 240 мг.

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности площадь под кривой «концентрация – время» для суммарного апрепитанта (как связанного, так и не связанного с белками) была снижена на 21%, а C_{max} была снижена на 32% по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, площадь под кривой «концентрация – время» для суммарного апрепитанта была снижена на 42%, а C_{max} — на 32%. В связи с небольшим снижением связывания апрепитанта с белками у пациентов с почечной недостаточностью площадь под кривой «концентрация – время» фармакологически активного несвязанного апрепитанта у таких пациентов достоверно не отличалась от таковой у здоровых лиц. Гемодиализ, проведенный через 4 и 48 часов после приема препарата, не оказывал значимого влияния на фармакокинетику апрепитанта. В диализате обнаруживалось менее 0,2% дозы препарата.

Пол

Коррекции доз препарата Эменд® в зависимости от пола не требуется. После однократного перорального приема препарата Эменд® площадь под кривой «концентрация – время» ($AUC_{0-24ч}$) и C_{max} препарата у женщин были на 9% и 17% соответственно выше, чем у мужчин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) апрепитанта у женщин был приблизительно на 25% меньше, чем у мужчин, а значимых различий во времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) между женщинами и мужчинами не отмечалось. Данные различия в фармакокинетике препарата признаны клинически незначимыми.

Раса

Коррекции дозы препарата Эменд® в зависимости от расы не требуется.

Индекс массы тела

Не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Эменд® в комбинации с другими противорвотными препаратами показан для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызываемых высоко- или умеренно эметогенными противоопухолевыми препаратами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к апрепитанту или любому другому компоненту препарата.

Одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом.

Тяжелая печеночная недостаточность (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Детский возраст до 18 лет.

Препарат содержит сахарозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит сахаразы-изомальтазы не должны принимать препарат Эменд®.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Одновременное применение препарата Эменд® с лекарственными препаратами, которые метаболизируются главным образом через изофермент CYP3A4; с варфарином и гормональными контрацептивами (см. раздел «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат Эменд® не рекомендуется применять при беременности.

Несмотря на то, что данных о выделении апрепитанта в грудное молоко у кормящих женщин нет, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или отмене препарата в связи с возможным нежелательным действием препарата Эменд® на грудных детей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Капсулы препарата Эменд® принимают вне зависимости от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком. Препарат Эменд® принимают в течение 3 дней в комбинации с глюкокортикостероидами и антагонистами 5-HT_3 рецепторов. Перед началом лечения следует ознакомиться с инструкцией по применению антагониста 5-HT_3 рецепторов, назначаемого одновременно с препаратом Эменд®. Рекомендуемая доза препарата Эменд® при трехдневном режиме составляет 125 мг внутрь за 1 час до приема химиотерапевтических препаратов в 1-й день и 80 мг один раз в день утром во 2-й и 3-й дни.

Ниже в таблицах приводится схема приема препаратов в зависимости от степени эметогенности противоопухолевой терапии.

Высокоэметогенная химиотерапия:

	День 1	**День 2**	**День 3**	**День 4**

Эменд®	125 мг внутрь за 1 час до начала химиотерапии	80 мг внутрь (утром)	80 мг внутрь (утром)	—
Дексаметазон	12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии	8 мг внутрь (утром)	8 мг внутрь (утром)	8 мг внутрь (утром)
Антагонисты 5-HT_3 рецепторов	См. инструкцию по применению антагонистов 5-HT_3 рецепторов	—	—	—

Умеренно эметогенная химиотерапия:

	День 1	**День 2**	**День 3**
Эменд®	125 мг внутрь за 1 час до начала химиотерапии	80 мг внутрь (утром)	80 мг внутрь (утром)
Дексаметазон	12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии	—	—
Антагонисты 5-HT_3 рецепторов	См. инструкцию по применению антагонистов 5-HT_3 рецепторов	—	—

Коррекции дозы у пожилых пациентов или в зависимости от пола, расовой принадлежности, индекса массы тела не требуется.

При печеночной недостаточности

Не требуется коррекции доз у пациентов с легкой или средней степенью печеночной недостаточности (от 5 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Клинические данные по применению препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

При почечной недостаточности

Не требуется коррекции доз у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата Эменд® у детей не установлена.

Применение у пожилых пациентов

Коррекции дозы у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность апрепитанта оценивалась приблизительно у 6500 пациентов.

Профилактика тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Высокоэметогенная терапия

В клиническом исследовании принимали участие 544 пациента, получавших высокоэметогенную терапию и апрепитант в первом цикле. 413 пациентов из данной группы продолжили терапию (максимальное число курсов химиотерапии — 6). Трехдневный режим приема препарата Эменд® в комбинации с ондансетроном и дексаметазоном хорошо переносился пациентами. Большинство побочных реакций, зафиксированных в клинических исследованиях, были определены как реакции легкой и средней степени тяжести.

Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями на фоне высокоэметогенной химиотерапии у пациентов, получавших апрепитант в комбинации с антагонистами 5-HT_3 рецепторов и дексаметазоном, и наблюдаемыми с большей частотой, чем при терапии антагонистами 5-HT_3 рецепторов и дексаметазоном были: икота (4,6%), повышение активности аланинаминотрансферазы (2,8%), диспепсия (2,6%), запор (2,4%), головная боль (2,0%) и снижение аппетита (2,0%).

В дополнительном клиническом исследовании у 1169 пациентов, получавших различные виды высокоэметогенной химиотерапии и режимы профилактики тошноты и рвоты с применением апрепитанта и антагонистов 5-HT_3 рецепторов и дексаметазона либо только антагонистов 5-HT_3 рецепторов и дексаметазона, профиль побочных реакций был одинаковым.

Умеренно эметогенная терапия

В клиническом исследовании с участием 868 пациентов наиболее часто встречаемым нежелательным явлением на фоне умеренно эметогенной химиотерапии у пациентов, получавших апрепитант в комбинации с антагонистами 5-HT_3 рецепторов и дексаметазоном, и отмечаемым с большей частотой, чем при терапии антагонистами 5-HT_3 рецепторов и дексаметазоном, была утомляемость (1,4%).

В объединенном анализе исследований высокоэметогенной и умеренно эметогенной химиотерапии у пациентов, получавших лечение апрепитантом в трехдневном режиме, наблюдались следующие связанные с приемом препарата нежелательные явления, 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.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редко: кандидоз, стафилококковая инфекция.

Со стороны системы кроветворения

Нечасто: анемия, фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: снижение аппетита.

Редко: полидипсия.

Нарушения психики

Нечасто: тревожность.

Редко: дезориентация, эйфория.

Со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, сонливость.

Редко: когнитивные нарушения, заторможенность, извращение вкуса.

Со стороны органов зрения

Редко: конъюнктивит.

Со стороны органов слуха

Редко: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: учащенное сердцебиение, приступообразные ощущения жара («приливы»).

Редко: брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: икота.

Редко: боль в горле, чиханье, кашель, постназальный синдром, раздражение глотки.

Со стороны системы пищеварения

Часто: диспепсия.

Нечасто: отрыжка, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, боль в животе, сухость во рту, метеоризм.

Редко: твердый кал, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, нейтропенический колит, стоматит, вздутие живота.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Нечасто: сыпь, акне.

Редко: фотосенсибилизация, повышенная потливость, себорея, повышение жирности кожи, зудящая сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы

Редко: мышечные спазмы, мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: дизурия.

Редко: поллакиурия.

Изменения со стороны лабораторных показателей

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы.

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы.

Редко: увеличение диуреза, эритроцитурия, гипонатриемия, снижение массы тела, глюкозурия, нейтропения.

Общие расстройства

Часто: утомляемость.

Нечасто: астения, недомогание.

Редко: отеки, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, нарушение походки.

Профиль нежелательных явлений у пациентов, получающих высокоэметогенную и умеренно эметогенную химиотерапию, при проведении повторных курсов (максимальное число курсов — 6) с применением апрепитанта был сопоставим с таковым во время 1-ого цикла химиотерапии.

В другом исследовании применения апрепитанта для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, было получено сообщение о серьезном нежелательном явлении — синдроме Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Данные пострегистрационных исследований

В пострегистрационный период было сообщено о побочных эффектах, 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.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Зуд, сыпь, крапивница.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Имеющиеся данные по применению высоких доз апрепитанта без химиотерапии

(однократно до 600 мг или по 375 мг ежедневно в течение 42 дней) свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. Сообщалось о возникновении сонливости и головной боли у одного пациента, принявшего 1440 мг апрепитанта.

Лечение

В случае передозировки дальнейшую терапию препаратом Эменд® следует прекратить, за пациентом следует установить тщательное наблюдение. Антидот к препарату не известен. При необходимости проводят симптоматическое лечение. В связи с противорвотным действием апрепитанта лекарственные препараты, вызывающие рвоту, скорее всего, будут неэффективны. Гемодиализ неэффективен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

Влияние апрепитанта на фармакокинетику других лекарственных препаратов

При одновременном применении апрепитант, как умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, может повышать концентрацию в плазме пероральных лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит под действием изофермента CYP3A4. В меньшей мере апрепитант может повышать концентрацию в плазме принимаемых одновременно внутривенных лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит под действием изофермента CYP3A4.

Препарат Эменд® не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом. Ингибирование изофермента CYP3A4 апрепитантом может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным и опасным для жизни явлениям.

Препарат Эменд® необходимо применять с осторожностью пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратами, метаболизирующимися главным образом через изофермент CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон, такими как циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, алфентанил, диэрготамин, эрготамин, фентанил и хинидин (см. Особые указания).

Апрепитант индуцирует метаболизм варфарина и толбутамида. Одновременное применение препарата Эменд® с этими или другими препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, фенитоин), может привести к снижению их концентрации в плазме. Не отмечено влияния препарата Эменд® на площадь под кривой «концентрация – время» R (+)- или S (-)-варфарина, однако при совместном применении наблюдалось снижение минимальной концентрации S (-)-варфарина, которое

сопровождалось снижением МНО на 14% через 5 дней после окончания приема препарата Эменд®. У пациентов, получающих терапию варфарином в течение длительного периода времени, следует тщательно мониторировать МНО в течение 2 недель, и особенно на 7–10 дни после начала приема препарата Эменд® по 3-дневной схеме, во время каждого цикла химиотерапии. Препарат Эменд® уменьшает площадь под кривой «концентрация – время» толбутамида, являющегося субстратом изофермента CYP2C9, на 23% в 4 день, на 28% в 8 день и на 15% в 15 день. При этом толбутамид в однократной дозе 500 мг принимался перед началом 3-х дневной схемы терапии препаратом Эменд® в день 4, 8 и 15.

Антагонисты 5-HT_3

Взаимодействие препарата Эменд® с препаратами, являющимися субстратами переносчика Р-гликопротеина, маловероятно вследствие отсутствия взаимодействия препарата Эменд® с дигоксином. Апрепитант не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику антагонистов 5-HT_3 рецепторов: ондансетрона, гранисетрона и гидродоласетрона (активного метаболита доласетрона).

Кортикостероиды

При одновременном приеме препарата Эменд® и глюкокортикостероидов отмечено увеличение площади под кривой «концентрация – время» для дексаметазона, принимаемого внутрь, в 2,2 раза, для метилпреднизолона, вводимого внутривенно, в 1,3 раза и метилпреднизолона, принимаемого внутрь, в 2,5 раза. В связи с этим для достижения необходимого эффекта стандартную дозу дексаметазона при применении его внутрь в комбинации с апрепитантом снижают на 50%, дозу метилпреднизолона при введении внутривенно снижают приблизительно на 25%, при применении внутрь — на 50%.

Химиотерапевтические препараты

При применении препарата Эменд® вместе с химиотерапевтическими препаратами, метаболизм которых главным образом или частично происходит при участии изофермента CYP3A4 (этопозид, винорелбин, доцетаксел, ифосфамид, циклофосфамид, иринотекан и паклитаксел), дозы этих препаратов можно не корректировать. Однако рекомендуется соблюдать осторожность в отношении пациентов, получающих данные препараты, и вести за ними дополнительное наблюдение. В пострегистрационных исследованиях были зафиксированы случаи нейротоксичности, которые могут рассматриваться как возможное побочное действие ифосфамида, применяемого совместно с апрепитантом.

Доцетаксел: в отдельном исследовании фармакокинетики при пероральном приеме апрепитанта (схема применения 125 мг/80 мг) какого-либо влияния на фармакокинетику доцетаксела отмечено не было.

Винорелбин: в отдельном исследовании фармакокинетики при пероральном приеме апрепитанта (схема применения 125 мг/80 мг) какого-либо влияния на фармакокинетику винорелбина отмечено не было.

Пероральные контрацептивы

Эффективность гормональных контрацептивов в период приема и в течение 28 дней после окончания приема препарата Эменд® может быть снижена. Во время лечения препаратом Эменд® и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Эменд® следует применять альтернативные или резервные методы контрацепции.

Мидазолам

При одновременном пероральном приеме мидазолама и препарата Эменд® отмечено увеличение площади под кривой «концентрация – время» мидазолама. Потенциальный эффект повышения концентрации в плазме мидазолама или других бензодиазепинов, метаболизм которых осуществляется через изофермент CYP3A4 (алпразолам, триазолам), следует принимать во внимание при одновременном назначении этих препаратов с препаратом Эменд®.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

Одновременный прием препарата Эменд® с препаратами, которые ингибируют активность изофермента CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать препарат Эменд® в комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом). Однако одновременный прием препарата Эменд® с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, дилтиаземом, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, кларитромицином, телитромицином и ингибиторами протеазы) не вызывает клинически значимых изменений концентрации апрепитанта в плазме.

Одновременный прием препарата Эменд® с препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом), может привести к уменьшению концентрации апрепитанта в плазме и, таким образом, к снижению эффективности препарата Эменд®.

Также одновременное применение апрепитанта с препаратами зверобоя продырявленного не рекомендуется.

У пациентов с артериальной гипертензией легкой и средней степени прием таблетки апрепитанта, содержащей дозу, сопоставимую с 230 мг препарата в капсулах, в комбинации с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 5 дней приводил к увеличению площади под кривой «концентрация – время» апрепитанта в 2 раза и одновременному увеличению площади под кривой «концентрация – время» дилтиазема в

1,7 раза. Эти фармакокинетические эффекты не приводили к клинически значимым изменениям ЭКГ, частоты сердечных сокращений или артериального давления по сравнению с изменениями данных показателей при приеме только дилтиазема.
Одновременный прием апрепитанта 1 раз в сутки в форме таблетки в дозе, сопоставимой с 85 мг или 170 мг препарата в капсулах, и пароксетина в дозе 20 мг раз в день приводил к уменьшению площади под кривой «концентрация – время» приблизительно на 25% и C_{max} приблизительно на 20% как для апрепитанта, так и для пароксетина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Эменд® следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, которые метаболизируются главным образом через изофермент CYP3A4 и имеют узкий терапевтический диапазон, такие как циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, алфентанил, производные алкалоидов спорыньи, фентанил и хинидин (см. Взаимодействие с другим лекарственными средствами). Также совместное применение с иринотеканом должно быть проведено с особой осторожностью ввиду возможного увеличения токсичности.
Одновременное применение препарата Эменд® с варфарином может привести к клинически значимому снижению МНО протромбинового времени. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать МНО во время лечения препаратом Эменд® и в течение 14 дней, в особенности через 7–10 дней, после начала 3-х дневной схемы препарата Эменд® при каждом цикле химиотерапии.
Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течение 28 дней после лечения препаратом Эменд®. Во время лечения препаратом Эменд® и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Эменд® следует использовать альтернативные методы контрацепции.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследований по изучению влияния препарата Эменд® на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. Следует принимать во внимание потенциальную возможность развития таких побочных эффектов, как головокружение, сонливость, заторможенность и расстройство зрения. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы по 80 и 125 мг.

1 капсула по 125 мг в блистер и 2 капсулы по 80 мг в блистер. Оба блистера запаивают в

картонную обложку и вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено

Алкермес Фарма Ирландия Лтд., Ирландия

Alkermes Pharma Ireland Ltd., Monksland, Athlone, Co. Westmeath, Ireland

Выпускающий контроль качества

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

Тел.: (495) 916-71-00

Факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела по работе

с регуляторными органами

ООО «МСД Фармасьютикалс» Назарова С.Б.

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1

145097