ЛП-№(008129)-(РГ-RU) от 16.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фосапрепитант

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Фосапрепитант.

Международное непатентованное или группировочное наименование: фосапрепитант.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Состав на один флакон:

действующее вещество: фосапрепитанта димеглумин – 245,3 мг (в пересчете на фосапрепитант – 150,0 мг)

вспомогательные вещества: динатрия эдетат - 18,8 мг, лактоза 375,0 мг, полисорбат 80 – 75,0 мг, 1N раствор натрия гидроксида или 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH 8,4 ± 0,5.

Описание: лиофилизированная масса от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства; другие противорвотные средства.

Код АТХ: A04AD12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фосапрепитант является пролекарством апрепитанта – селективного высокоаффинного антагониста рецепторов нейрокинина 1 (NK_1) субстанции Р. Изотопные анализы показали, что избирательность связывания апрепитанта с NK_1-рецепторами по крайней мере в 3000 раз выше, чем с другими ферментами, транспортерами, ионными каналами и участками связывания, включая дофаминовые и серотониновые рецепторы, которые являются мишенями существующих препаратов для предотвращения тошноты и рвоты при химиотерапии.

В доклинических исследованиях показано, что антагонисты NK_1-рецепторов предотвращают рвоту, вызванную химиотерапевтическими препаратами, такими как цисплатин, за счет центрального механизма действия. По данным, полученным в исследованиях позитрон-эмиссионной томографией (ПЭТ), апрепитант проникает в головной мозг и связывается с NK_1-рецепторами мозга. Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, причем он ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, вызванной цисплатином, а также повышает противорвотную

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

активность антагониста 5-HT_3-рецепторов ондансетрона 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 позитрон-эмиссионной томографией

Однократная внутривенная доза фосапрепитанта 150 мг у здоровых молодых добровольцев демонстрировала 100 % связывание NK_1-рецепторов головного мозга через 24 часа, не менее 97 % через 48 часов и от 41 % до 75 % через 120 часов. Доля связанных NK_1-рецепторов коррелирует с концентрацией апрепитанта в плазме.

Фармакокинетика

Введение

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 и средняя максимальная концентрация (C_{max}) апрепитанта равна 4,01 мкг/мл.

Распределение

Фосапрепитант быстро метаболизируется до апрепитанта.

Апрепитант связывается с белками плазмы более чем на 95 % процентов. Геометрическое среднее кажущегося объема распределения в равновесном состоянии (Vdss) у человека составляет приблизительно 66 л.

Данные исследований ПЭТ показали, что апрепитант проникает через гематоэнцефалический барьер (см. Фармакодинамика).

Метаболизм

Превращение фосапрепитанта в апрепитант может происходить в различных тканях. Концентрация фосапрепитанта в плазме крови ниже определяемого уровня в течение 30 минут после завершения инфузии. Апрепитант подвергается активному метаболизму. В плазме человека идентифицировано семь метаболитов апрепитанта, которые обладают слабой активностью. Метаболизм апрепитанта происходит в большой степени путем окисления в морфолиновом кольце и его боковых цепях. Исследования in vitro с использованием микросом печени человека показывают, что апрепитант метаболизируется преимущественно через изофермент CYP3A4, незначительно через изоферменты CYP1A2 и CYP2C19 и не метаболизируется через изоферменты CYP2D6, CYP2C9 или CYP2E1.

Все метаболиты, которые наблюдались в моче, кале и плазме после внутривенного введения 100 мг [^{14}C]-фосапрепитанта также наблюдались после перорального приема

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

[^{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.

Выведение

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. Фармакокинетика апрепитанта нелинейная во всем диапазоне доз. Конечный период полувыведения апрепитанта составляет примерно от 9 до 13 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

После однократного перорального приема апрепитанта $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} для апрепитанта были на 9% й 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 то же время. Это различие не было признано клинически значимым. Коррекции дозировки на основании половой 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 $AUC_{0-24ч}$ 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 более молодых взрослых. У пожилых пациентов C_{max} была на 10 % выше в 1-ый день и на 24 % выше в 5-ый день, чем у более молодых взрослых. Эти различия не были сочтены клинически значимыми. Коррекции дозировки у пожилых пациентов не требуется.

Дети

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

Раса

После однократного перорального приема апрепитанта $AUC_{0-24ч}$ 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 афроамериканцами соответственно. После однократного перорального применения апрепитанта у азиатов показало увеличение $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} на 74% и 47% соответственно по сравнению с пациентами европеоидной расы. Данные различия не были признаны клинически значимыми.

Коррекции дозы на основании расовой принадлежности не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Индекс массы тела (ИМТ)

ИМТ не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

Печеночная недостаточность

Фосапрепитант не метаболизируется в печени, следовательно, не ожидается влияния печеночной недостаточности на конвертирование фосапрепитанта в апрепитант.

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 перорального приема 125 мг апрепитанта в 1-ый день и 80 мг один раз в день во 2-ой и 3-ий дни $AUC_{0-24ч}$ 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) $AUC_{0-24ч}$ апрепитанта была на 10 % больше в 1-ый день и на 18 % больше в 3-ий день, чем у здоровых добровольцев, получавших препарат в таком же режиме. Эти различия в $AUC_{0-24ч}$ не были сочтены клинически значимыми, поэтому коррекции дозировки у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью не требуется.

Для пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (более 9-ти баллов по шкале Чайлд-Пью) клинических и фармакокинетических данных не имеется.

Почечная недостаточность

Пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточности (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 почечной 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 не связанного 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.

Коррекции дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и пациентов с ТСПН, находящихся на гемодиализе, не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Показания к применению

Фосапрепитант в сочетании с другими противорвотными средствами показан для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, обусловленных высокоэметогенной или умеренно эметогенной противоопухолевой химиотерапией.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к фосапрепитанту, апрепитанту, полисорбату-80 или любому другому из компонентов препарата;
- Препарат не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом;
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9-ти баллов по шкале Чайлд-Пью);
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

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; некоторые химиотерапевтические препараты метаболизируются при участии изофермента CYP3A4. Слабое ингибирующее действие фосапрепитанта в дозе 150 мг на изофермент CYP3A4 может приводить к повышению концентраций этих совместно принимаемых перорально лекарственных препаратов (см. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Есть единичные данные о реакциях гиперчувствительности немедленного типа, таких как покраснение, эритема и диспноэ, анафилаксия, анафилактический шок, которые возникали во время или сразу после инфузии фосапрепитанта. Эти реакции гиперчувствительности обычно исчезали после прекращения инфузии и использования соответствующей терапии. Не рекомендуется возобновлять инфузии препарата пациентам, у которых были данные реакции гиперчувствительности.

Сообщаюсь о реакциях в месте введения при использовании фосапрепитанта (см. Побочное действие). 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 течение 2 недель, особенно через 7-10 дней после начала приема фосапрепитанта при каждом цикле химиотерапии (см. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течение 28 дней после приема фосапрепитанта. Во время лечения фосапрепитантом и в течение 1 месяца после приема фосапрепитанта следует использовать альтернативные или дополнительные методы контрацепции (см. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Применение во время беременности и грудного вскармливания

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

Применение препарата при беременности противопоказано.

Данные о выделении препарата с грудным молоком человека отсутствуют.

Ввиду того, что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком и в связи с риском нежелательных явлений у грудного ребенка, при проведении терапии грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Фосапрепитант применяют в 1-ый день химиотерапии в виде внутривенной инфузии продолжительностью от 20 до 30 минут примерно за 30 минут до проведения химиотерапии. Фосапрепитант следует применять совместно с кортикостероидами и 5-HT_3-антагонистами.

Рекомендованный режим дозирования для предупреждения тошноты и рвоты, связанных с применением высокоэметогенной противоопухолевой химиотерапии:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	1-ый день	2-ой день	3-ий день	4-ый день
Фосапрепитант	150 мг внутривенно	–	–	–
Дексаметазон*	12 мг перорально	8 мг перорально	8 мг перорально 2 раза в день	8 мг перорально 2 раза в день
Антагонисты 5-HT_3 рецепторов	В соответствии с разделом «Способ применения и дозы» подходящего антагониста 5-HT_3 рецепторов	–	–	–

* 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 следует принимать вечером 3-го и 4-го дней. Доза дексаметазона указана с учетом лекарственного взаимодействия.

Рекомендованный режим дозирования для предупреждения тошноты и рвоты, связанных с применением умеренно эметогенной противоопухолевой химиотерапии:

	1-ый день
Фосапрепитант	150 мг внутривенно
Дексаметазон*	12 мг перорально
Антагонисты 5-HT_3 рецепторов	В соответствии с разделом «Способ применения и дозы» подходящего антагониста 5-HT_3 рецепторов

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

Приготовление раствора для инфузии фосапрепитанта, 150 мг

1. Содержимое флакона необходимо растворить в 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (во избежание вспенивания раствор направлять по стенке флакона). Осторожно вращать флакон (не встряхивать!).
2. Полученный раствор необходимо добавить в мешок для инфузий или флакон, содержащий 145 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, для получения итогового объема 150 мл. Следует осторожно перемешать содержимое мешка или флакона. Раствор для инфузии необходимо осмотреть перед введением на наличие осадка или изменения цвета. Полученный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения).

Все лекарственные препараты для парентерального введения следует тщательно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

осматривать перед применением на предмет наличия механических включений и изменения окраски во всех случаях, когда это позволяют выполнить свойства раствора и материал контейнера.

Фосапрепитант несовместим с растворами, содержащими двухвалентные катионы (например, Ca^{2+}, Mg^{2+}), в том числе с раствором Хартмана и раствором Рингера с лактатом. Фосапрепитант нельзя разводить или смешивать с растворами, физическая и химическая совместимость с которыми не была доказана.

Дополнительная информация о совместном приеме препарата с кортикостероидами изложена в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

При назначении фосапрепитанта в комбинации с другими противорвотными препаратами необходимо следовать инструкции по применению данных препаратов.

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не изучалась.

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

Побочное действие

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

Апрепитант для приема внутрь

Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с высокоэметогенной химиотерапией, у пациентов, получавших апрепитант в трехдневном режиме и наблюдаемыми с большей частотой, нежели при стандартной терапии были: икота (4,6 %), повышение активности АЛТ (2,8 %), диспепсия (2,6 %), запор (2,4 %), головная боль (2,0 %) и снижение аппетита (2,0 %). Наиболее часто встречаемым нежелательным явлением, связанным с умеренно эметогенной химиотерапией, у пациентов, получавших апрепитант, и отмечаемым с большей частотой, нежели при стандартной терапии была утомляемость (1,4 %).

При 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), классифицированные по органам и системам, в порядке убывающей частоты выявления: *Часто* (от ≥ 1/100 до < 1/10); *Нечасто* (от ≥ 1/1000 до < 1/100); *Редко* (> 1/10000, < 1/1000)

Инфекции и инвазии:

Редко: кандидоз, стафилококковая инфекция.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: анемия, фебрильная нейтропения.

Нарушения метаболизма и питания:

Часто: снижение аппетита.

Редко: полидипсия.

Психические нарушения:

Нечасто: тревожность.

Редко: эйфория, дезориентация.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головокружение, сонливость.

Редко: когнитивные нарушения, заторможенность, извращение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения:

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Редко: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: учащенное сердцебиение.

Редко: брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: приступообразные ощущения жара (приливы).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: икота.

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

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: диспепсия.

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: сыпь, акне.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Редко: мышечные спазмы, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: дизурия.

Редко: поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: утомляемость.

Нечасто: слабость, дискомфорт.

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

Лабораторные и инструментальные данные:

Часто: повышение активности АЛТ.

Нечасто: повышение активности АСТ, повышение активности щелочной фосфатазы.

Редко: увеличение диуреза, наличие эритроцитов в моче, гипонатриемия, уменьшение массы тела, глюкозурия, уменьшение числа нейтрофилов.

Профиль нежелательных явлений при проведении 6 циклов химиотерапии в исследованиях высокоэметогенной и умеренно эметогенной химиотерапии 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 серьезном нежелательном явлении – синдроме Стивенса-Джонсона.

Фосапрепитант для внутривенного введения

Общая безопасность фосапрепитанта была оценена приблизительно у 1600 пациентов.

В активно-контролируемом клиническом исследовании у пациентов, получавших умеренно эметогенную химиотерапию, безопасность была оценена у 504 пациентов, получавших однократную дозу фосапрепитанта в комбинации с ондансетроном и дексаметазоном (режим лечения фосапрепитантом) по сравнению с 497 пациентами, получавшими только ондансетрон и дексаметазон (контрольная группа). Наиболее часто применяемыми умеренно эметогенными химиотерапевтическими препаратами были карбоплатин, оксалиплатин и циклофосфамид. Следующие клинически значимые нежелательные реакции сообщались у пациентов, проходивших лечение фосапрепитантом, большей частотой, чем в контрольной группе.

[Часто (≥1/100, <1/10), Нечасто (≥1/1000, <1/100)]

Инфекции и инвазии:

Нечасто: кандидозный стоматит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения метаболизма и питания:

Нечасто: снижение аппетита.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: приступообразные ощущения жара (приливы).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: кашель, боль в горле, раздражение глотки.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: запор.

Нечасто: вздутие живота, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: боль в месте введения.

Нечасто: слабость.

В ходе активно-контролируемого клинического исследования у пациентов, получавших высокоэметогенную химиотерапию, включавшую цисплатин (≥70 мг/м^2), безопасность была оценена у 1143 пациентов, получавших однократную дозу фосапрепитанта, по сравнению с 1169 пациентами, получавшими апрепитант в трехдневном режиме. Другими часто применяемыми сопутствующими химиотерапевтическими препаратами были фторурацил, гемцитабин, паклитаксел и этопозид. Профиль безопасности был сопоставим с профилем безопасности в исследовании умеренно эметогенной химиотерапии с фосапрепитантом.

Далее представлены дополнительные, клинически значимые, связанные с применением фосапрепитанта в дозе 150 мг побочные явления, и не отмеченные в описанных выше клинических исследованиях с применением апрепитанта перорально или в исследованиях умеренно эметогенной химиотерапии с фосапрепитантом:

[Часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); Нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); Редко (≥ 1/10000, < 1/1000)].

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: приступообразные ощущения жара (приливы), тромбофлебиты (преимущественно, тромбофлебиты в месте введения).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: эритема.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Нечасто: эритема, зуд, боль в месте введения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Редко: уплотнение в месте введения.

Лабораторные и инструментальные данные:

Не часто: повышение артериального давления.

Другие исследования

Одноразовый прием 40 мг препарата апрепитант был изучен для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов (не получающих химиотерапию) после проведения общей анестезии. В этих исследованиях наблюдались следующие побочные реакции, количество которых было больше, чем при приеме препарата сравнения (ондансетрон): увеличение активности АЛТ, боль в верхней части живота, атипичный шум в кишечнике, дизартрия, диспноэ, гипестезия, бессонница, миоз, тошнота, нарушения чувствительности, дискомфорт в области кишечника, снижение остроты зрения, свистящее дыхание (хрип).

Были получены сообщения о 2-х серьезных нежелательных явлениях 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 серьезное нежелательное явление при исследовании применения апрепитанта не для предотвращения послеоперационной или вызванной химиотерапией тошноты и рвоты.

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 иммунной системы:

- реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции/ анафилактический шок.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

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

Были получены сообщения о реакциях гиперчувствительности немедленного типа, таких как покраснение, эритема и диспноэ, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта (см. С осторожностью).

Передозировка

Симптомы

Какая-либо специфическая информация по устранению симптомов передозировки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препаратом Фосапрепитант 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 один раз в день в течение 42 дней. У 33 онкологических пациентов была показана хорошая переносимость апрепитанта при однократном приеме дозы равной 375 мг в 1-ый день и 250 мг один 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 фосапрепитант 150 мг является слабым ингибитором изофермента CYP3A4 и не вызывает индукцию изофермента CYP3A4. Предполагается, что фосапрепитант 150 мг будет вызывать меньшую или не большую индукцию изофермента CYP2C9 по сравнению с приемом апрепитанта перорально.

Влияние фосапрепитанта/апрепитанта на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Ввиду того, что апрепитант является слабым или умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, а фосапрепитант является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, при одновременном приеме лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит при участии изофермента CYP3A4, их концентрации в плазме крови могут повышаться.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фосапрепитант не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом или цизапридом. Ингибирование изофермента CYP3A4 под влиянием апрепитанта может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным или опасным для жизни реакциям (См. Противопоказания).

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 при пероральном приеме с дигоксином.

Антагонисты 5-HT_3:

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

Кортикостероиды:

Дексаметазон: При совместном приеме фосапрепитанта 150 мг и дексаметазона, принимаемого перорально в дозе 8 мг в 1-ый, 2-ой и 3-ий дни, введение фосапрепитанта в 1-ый день вызвало повышение AUC дексаметазона приблизительно в 2 раза на 1-ый и 2-ой дни.

Стандартная доза дексаметазона (при его пероральном приеме) в сочетании с фосапрепитантом 150 мг (внутривенно в 1-ый день) должна быть снижена в 1-ый и 2-ой дни приблизительно на 50 % для достижения экспозиции дексаметазона аналогичной таковой при назначении без фосапрепитанта 150 мг внутривенно в 1-ый день (см. «Способ применения и дозы»).

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 день 1 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 этих и других химиотерапевтических препаратов, метаболизм которых главным образом происходит при участии изофермента 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 CYP3A4 (таких как циклоспорин, такролимус, эверолимус и сиролимус), с ее возможным последующим легким уменьшением. Ввиду небольшой длительности увеличения экспозиции на основании данных мониторинга Терапевтической дозы не рекомендуется уменьшение дозы иммунодепрессантов в день приема и на следующий день после приема лекарственного фосапрепитанта.

Варфарин:

Апрепитант назначался здоровым субъектам, получавшим длительную терапию варфарином, однократно в дозе 125 мг перорально в 1-ый день и в дозе 80 мг/день во 2-ой и 3-ий дни. Несмотря на отсутствие какого-либо влияния на AUC R(+) или S(-) варфарина в 3-ий день при пероральном приеме апрепитанта, отмечалось уменьшение минимальной концентрации S(-) варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) 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 течение 2 недель при каждом цикле химиотерапии и особенно через 7-10

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 CYP2C9) 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 и в 4-ый, и в 8-ой, и в 15-ый дни.

Пероральные контрацептивы:

При одновременном приеме апрепитанта в капсулах по 100 мг один раз в день в течение 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 по 21 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/день на 9, 10, 11 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 по 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 приема фосапрепитанта следует применять альтернативные или дополнительные методы контрацепции.

Мидазолам:

При одновременном приеме фосапрепитанта в дозе 150 мг внутривенно в 1-ый день вместе с мидазоламом однократно перорально 2 мг в 1-ый и 4-ый дни наблюдалось увеличение $AUC_{0-\infty}$ мидазолама примерно в 1,8 раз в 1-ый день и отсутствие влияния в 4-ый день. 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-ый день.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

Апрепитант является субстратом изофермента CYP3A4, вследствие чего одновременный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 (например, с 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, с рифампицином), может привести к уменьшению концентрации в плазме и к снижению его эффективности.

Кетоконазол:

При назначении апрепитанта однократно перорально в дозе 125 мг в 5-ый день 10-дневной схемы лечения кетоконазола (400 мг/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 375 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 концентрации в плазме и к снижению эффективности.

Дополнительные данные о взаимодействии

Дилтиазем:

У пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией инфузия 100 мг фосапрепитанта в течение 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

назначении 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 и дилтиазема в дозе 120 мг 3 раза в сутки в 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 на 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} приблизительно на 20 % как для апрепитанта, так и для пароксетина.

Особые указания

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не изучалась.

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). Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Применение у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности

Данные о применении препарата у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности ограничены и данные о применении препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности отсутствуют. Фосапрепитант должен использоваться с осторожностью у данных групп пациентов.

CYP3A4 взаимодействия

Фосапрепитант должен использоваться с осторожностью у пациентов, которые одновременно принимают препараты, содержащие действующие вещества, первично метаболизированные посредством CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, такими как циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, альфентанил, производные алкалоидов спорыньи, фентанил, хинидин (см. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Также необходимо подходить с особой осторожностью к совместному применению с иринотеканом ввиду того, что такая комбинация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

может привести к увеличению токсичности.

Совместное применение с варфарином (субстрат CYP2C9)

У пациентов на постоянной терапии варфарином МНО следует контролировать вплоть до 14 дня после приема фосапрепитанта (см. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

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. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

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 использовании фосапрепитанта (см. Побочное действие). 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.

Фосапрепитант нельзя вводить в виде болюсной инъекции, его следует всегда разводить и вводить в виде внутривенной инфузии (см. Способ применения и дозы). Фосапрепитант 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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования о влиянии фосапрепитанта на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако, некоторые побочные эффекты, связанные с использованием фосапрепитанта, могут повлиять на способность управлять

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

автомобилем и работать с механизмами. Индивидуальные реакции при применении препарата могут быть различными (см. Побочное действие).

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 150 мг.

Лиофилизат, содержащий 150 мг фосапрепитанта, во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I (USP) вместимостью 10 мл, укупоренном бромбутиловой пробкой, обжатом алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Производитель

Аспиро Фарма Лимитед, Индия

Адрес места производства: Участок №: 321, Биотек Парк, Фаза-III, Каркапатла (В), Маркук (М), Сиддипет (Дист.), Индия.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

Владелец регистрационного удостоверения

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-А2 Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500 018, штат Телангана, Индия.

Организация, принимающая претензии

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия).

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27425
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)