ЛП-№(001850)-(РГ-RU) от 17.04.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апрепитант, 80 мг и 125 мг, набор капсул

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апрепитант.

Апрепитант, 80 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 80 мг апрепитанта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза – 48 мг (см. раздел 4.4).

Апрепитант, 125 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 125 мг апрепитанта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза – 75 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор капсул.

Апрепитант, 80 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 2, корпус синего цвета, крышка синего цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами.

Содержимое капсул – сферические пеллеты белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Апрепитант, 125 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус белого цвета, крышка белого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами.

Содержимое капсул – сферические пеллеты белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Апрепитант в комбинации с другими противорвотными препаратами показан к применению у взрослых для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызываемых высоко- или умеренно эметогенными противоопухолевыми препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Апрепитант 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 Апрепитант.

Рекомендуемая доза препарата Апрепитант 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**
Апрепитант	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**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Апрепитант	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	-	-

Особые группы пациентов

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

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Пациенты с нарушением функции почек

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.

Пожилые пациенты

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

Дети

Безопасность и эффективность применения апрепитанта у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Капсулы препарата Апрепитант принимают вне зависимости от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к апрепитанту или к любому из вспомогательных веществ,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

перечисленных в разделе 6.1.

– Одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом.
– Тяжелая печеночная недостаточность (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Одновременное применение препарата Апрепитант с лекарственными препаратами, которые метаболизируются главным образом через изофермент CYP3A4; с варфарином и гормональными контрацептивами (см. ниже).

Препарат Апрепитант следует принимать с осторожностью пациентам, одновременно получающим 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. раздел 4.5). Также совместное применение с иринотеканом должно быть проведено с особой осторожностью ввиду возможного увеличения токсичности.

Одновременное применение апрепитанта 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 Апрепитант и в течение 14 дней, в особенности через 7–10 дней, после начала 3-дневной схемы препарата Апрепитант при каждом цикле химиотерапии.

Сахароза

В состав вспомогательных веществ лекарственного препарата Апрепитант входит сахароза. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Апрепитант нельзя применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом или цизапридом (см. раздел 4.3). Ингибирование изофермента CYP3A4 апрепитантом может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным и опасным для жизни явлениям.

Препарат Апрепитант необходимо принимать 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. раздел 4.4).

Апрепитант индуцирует метаболизм варфарина и толбутамида. Одновременное применение апрепитанта с этими или другими препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, фенитоин), может привести к снижению их концентрации в плазме. Не отмечено влияния апрепитанта 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 апрепитанта. 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 Апрепитант по 3-дневной схеме, во время каждого цикла химиотерапии. Апрепитант 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-дневной схемы терапии апрепитантом в день 4, 8 и 15.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Антагонисты 5-HT_3

Взаимодействие апрепитанта с препаратами, являющимися субстратами переносчика Р-гликопротеина, маловероятно вследствие отсутствия взаимодействия апрепитанта 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 апрепитанта 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 апрепитанта 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Мидазолам

При одновременном пероральном приеме мидазолама и апрепитанта 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 Апрепитант.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

Одновременный прием апрепитанта с препаратами, которые ингибируют активность изофермента CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать препарат Апрепитант в комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом). Однако одновременный прием апрепитанта 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 апрепитанта 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 Апрепитант. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течение 28 дней после лечения препаратом Апрепитант. Во время лечения препаратом Апрепитант и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Апрепитант следует использовать альтернативные методы контрацепции.

Беременность

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

Лактация

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 Апрепитант на грудных детей.

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

Исследований по изучению влияния препарата Апрепитант 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 апрепитанта 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

рецепторов и дексаметазоном, была утомляемость (1,4 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

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: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**
Инфекции и инвазии				
			кандидоз	
			стафилококковая инфекция	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
		анемия		
		фебрильная нейтропения		
Нарушения метаболизма и питания				
	снижение аппетита		полидипсия	
Психические нарушения				
		тревожность	дезориентация	
			эйфория	
Нарушения со стороны нервной системы				
		головокружение	когнитивные нарушения	
		сонливость	заторможенность	
			извращение вкуса	
Нарушения со стороны органа зрения				
			конъюнктивит	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта				
			шум в ушах	
Нарушения со стороны сердца				
		учащенное сердцебиение	брадикардия	
		приступообразные ощущения жара («приливы»)	сердечно-сосудистые нарушения	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
	икота		боль в горле	
			чихание	
			кашель	
			постназальный синдром	
			раздражение глотки	
Желудочно-кишечные нарушения				
	диспепсия	отрыжка	твердый кал	
		тошнота	перфоративная язва двенадцатиперстной кишки	
		гастроэзофагеальный рефлюкс	нейтропенический колит	
		рвота	стоматит	
		боль в животе	вздутие живота	
		сухость во рту		
		метеоризм		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
		сыпь	фотосенсибилизация	
		акне	повышенная потливость	
			себорея	
			повышение жирности кожи	
			зудящая сыпь	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
			мышечные спазмы	
			мышечная слабость	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
		дизурия	поллакиурия	
Лабораторные и инструментальные данные				
	повышение активности аланинаминотрансферазы	повышение активности аспартатаминотрансферазы	увеличение диуреза	
		повышение активности щелочной фосфатазы	эритроцитурия	
			гипонатриемия	
			снижение массы	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
			тела	
			глюкозурия	
			нейтропения	
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	утомляемость	астения	отеки	
		недомогание	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 серьезных нежелательных явлениях – синдром 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.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Зуд, сыпь, крапивница.

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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 Апрепитант следует прекратить, за пациентом следует установить тщательное наблюдение. Антидот к препарату неизвестен. При необходимости проводят симптоматическое лечение. В связи с противорвотным действием апрепитанта лекарственные препараты, вызывающие рвоту, скорее всего, будут неэффективны. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства; другие противорвотные средства

Код АТХ: A04AD12

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Апрепитант – это селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK_1) субстанции Р. Избирательность связывания апрепитанта с NK_1 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 апрепитанта 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 × час/мл в 1-й день и 20,1 мкг × час/мл на 3-й день. C_{max}

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Биотрансформация

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).

Элиминация

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.

Пол

Коррекции доз препарата Апрепитант в зависимости от пола не требуется. После однократного перорального приема апрепитанта 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 Апрепитант в зависимости от расы не требуется.

Индекс массы тела

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата Апрепитант у пожилых пациентов не требуется. После перорального приема разовой дозы 125 мг апрепитанта 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 Апрепитант 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 апрепитанта 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 апрепитанта 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 апрепитант 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Дети

Фармакокинетика апрепитанта у пациентов в возрасте младше 18 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Апрепитант, 80 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая (сферы)

Сахароза

Гипролоза

Натрия лаурилсульфат микронизированный

Натрия лаурилсульфат

Состав капсулы:

Краситель индигокармин (Е132)

Титана диоксид (Е171)

Желатин

Апрепитант, 125 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая (сферы)

Сахароза

Гипролоза

Натрия лаурилсульфат микронизированный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Натрия лаурилсульфат

Состав капсулы:

Титана диоксид (Е171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1, 2 капсулы (80 мг) или по 1 капсуле (125 мг) в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки ПВХ/ПВДХ или пленки ОПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 капсулы (80 мг) или по 1 капсуле (125 мг) в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной вместе с пакетом-осушителем (силикагель), или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия вместе с пакетом-осушителем (силикагель).

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

1) 1 блистер (с 2 капсулами 80 мг) и 1 блистер (с капсулой 125 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

2) 2 блистера (с 1 капсулой 80 мг) и 1 блистер (с капсулой 125 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

3) 1 банку (с 2 капсулами 80 мг) и 1 банку (с капсулой 125 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

Утилизация

Любой неиспользованный или расходный материал должен быть утилизирован в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640 25 28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.02.2023 № 3324
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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