ЛП-№(001754)-(РГ-RU) от 31.01.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апрепитант ПСК, 80 мг, капсулы

Апрепитант ПСК, 125 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апрепитант.

Апрепитант ПСК, 80 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 80 мг апрепитанта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель желтый «солнечный закат» (Е110), кармуазин (Е122), пропилпарагидроксибензоат, метилпарагидроксибензоат (см. раздел 4.4).

Апрепитант ПСК, 125 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 125 мг апрепитанта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропилпарагидроксибензоат, метилпарагидроксибензоат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Апрепитант ПСК, 80 мг, капсулы

Твердая желатиновая капсула № 1 с непрозрачной крышечкой синего цвета и непрозрачным корпусом коричневого цвета.

Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Апрепитант ПСК, 125 мг, капсулы

Твердая желатиновая капсула № 0 с непрозрачной крышечкой зеленого цвета и непрозрачным корпусом зеленого цвета.

Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Апрепитант ПСК 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Апрепитант ПСК 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 ПСК. Рекомендуемая доза препарата Апрепитант ПСК 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.

Высоко эметогенная химиотерапия:

	День 1	День 2	День 3	День 4
Апрепитант ПСК	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
Апрепитант ПСК	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 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Апрепитант ПСК у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к апрепитанту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Апрепитант ПСК 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. раздел 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия). Также совместное применение с иринотеканом должно быть проведено с особой осторожностью ввиду возможного увеличения токсичности. Одновременное применение препарата Апрепитант ПСК с варфарином может привести к клинически значимому снижению международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать МНО во время лечения препаратом Апрепитант ПСК и в течение 14 дней, в особенности через 7-10 дней, после начала 3-х дневной схемы препарата Апрепитант ПСК при каждом цикле химиотерапии.

Пациенты с печеночной недостаточностью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Вспомогательные вещества

Препарат Апрепитант ПСК с дозировкой 80 мг содержит краситель желтый «солнечный закат» (Е110), который может вызывать аллергические реакции.

Препарат Апрепитант ПСК с дозировкой 80 мг содержит краситель кармуазин (Е122), который может вызывать аллергические реакции.

Препарат содержит пропилпарагидроксибензоат, который может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат, который может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные) и, в исключительных случаях, бронхоспазм.

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.

Влияние апрепитанта на фармакокинетику других лекарственных препаратов

При одновременном применении апрепитант, как умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, может повышать концентрацию в плазме 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 ПСК 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 ПСК 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. раздел 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении).

Апрепитант индуцирует метаболизм варфарина и толбутамида. Одновременное применение препарата Апрепитант ПСК с этими или другими препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, фенитоин), может привести к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 ПСК 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.

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 назначении 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 апрепитанта может быть снижена. Во время лечения препаратом Апрепитант ПСК и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Апрепитант ПСК 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 ПСК.

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 ПСК 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 ПСК. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

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 ПСК. Во время лечения препаратом Апрепитант ПСК и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Апрепитант ПСК следует использовать альтернативные методы контрацепции.

Беременность

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

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 Апрепитанта ПСК на грудных детей.

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

Исследований по изучению влияния препарата Апрепитант ПСК 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность апрепитанта оценивалась приблизительно у 6500 пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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 %).

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.

Для оценки частоты встречаемости НЛР использованы следующие критерии: 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Редко	Кандидоз, стафилококковая инфекция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Анемия, фебрильная нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	Часто Редко	Снижение аппетита Полидипсия
Психические нарушения	Нечасто Редко	Тревожность Дезориентация, эйфория
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто Редко	Головокружение, сонливость 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 Редко	Учащенное сердцебиение Брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приступообразные ощущения жара («приливы»)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто Редко	Икота Боль в горле, чиханье, кашель, постназальный синдром, раздражение глотки
Желудочно-кишечные нарушения	Часто Нечасто Редко	Диспепсия Отрыжка, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в животе, сухость во рту, метеоризм Твердый кал, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

		нейтропенический колит, стоматит, вздутие живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто Редко	Сыпь, акне Фотосенсибилизация, повышенная потливость, себорея, повышение жирности кожи, зудящая сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Редко	Мышечные спазмы, мышечная слабость
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто Редко	Дизурия Поллакиурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто Нечасто Редко	Утомляемость Астения, недомогание Отеки, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, нарушение походки
Лабораторные и инструментальные данные	Часто Нечасто Редко	Повышение активности аланинаминотрансферазы Повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы Увеличение диуреза, эритроцитурия, гипонатриемия, снижение массы тела, глюкозурия, нейтропения

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 и токсическом эпидермальном некролизе (синдром Лайелла).

Данные пострегистрационных исследований

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) Зуд, сыпь, крапивница
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: +7 (800) 550 99 03

http://roszdravnadzor.gov.ru.

Республика Беларусь:

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Тел.: +375 (17) 299 55 14

Факс.: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

http://www.rceth.by.

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Алматы, пр. Бауыржана Момышулы, 2/3

Тел.: +7 (7172) 78-99-11

http://www.ndda.kz.

Кыргызская Республика:

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-92-78

http://pharm.kg.

Республика Армения:

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Тел.: +374 (10) 23-16-82/08 96/47 32/20 91

Факс.: +374 (10) 23 21 18/29 42

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05.

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 ПСК 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 не эффективны. Гемодиализ не эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства; другие противорвотные средства.

Код АТХ: A04AD12.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 NK1-рецепторов предупреждают развитие рвоты, вызванной химиотерапевтическими препаратами (например, цисплатином), за счет центрального механизма действия. Апрепитант проникает в головной мозг и связывается с мозговыми NK1-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} 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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).

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.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата Апрепитант ПСК 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 ПСК 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 препарата Апрепитант ПСК у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

Пациенты с почечной недостаточностью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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 апрепитанта.

Пол

Коррекции доз препарата Апрепитант ПСК в зависимости от пола не требуется. После однократного перорального приема апрепитанта площадь под кривой «концентрация – время» ($AUC_{0-24\ ч}$) 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 ПСК в зависимости от расы не требуется.

Индекс массы тела

Не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

Дети

Фармакокинетика препарата Апрепитант ПСК у пациентов в возрасте младше 18 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Апрепитант ПСК, 80 мг, капсулы

Одна капсула содержит:

гидроксипропилцеллюлоза

полоксамер Р 407

маннитол

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

повидон К-30

целлюлоза микрокристаллическая (тип 112)

натрия стеарилфумарат

кремния диоксид коллоидный.

Состав твердой желатиновой капсулы:

Корпус капсулы:

желатин

вода очищенная

метилпарагидроксибензоат

пропилпарагидроксибензоат

краситель желтый «солнечный закат» (Е110)

краситель желтый хинолиновый (Е104)

кармуазин (Е122)

краситель блестящий синий (Е133)

титана диоксид (Е171).

Крышечка капсулы:

желатин

вода очищенная

метилпарагидроксибензоат

пропилпарагидроксибензоат

краситель блестящий синий (Е133)

титана диоксид (Е171).

Апрепитант ПСК, 125 мг, капсулы

Одна капсула содержит:

гидроксипропилцеллюлоза

полоксамер Р 407

маннитол

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

повидон К-30

целлюлоза микрокристаллическая (тип 112)

натрия стеарилфумарат

кремния диоксид коллоидный.

Состав твердой желатиновой капсулы:

желатин

вода очищенная

метилпарагидроксибензоат

пропилпарагидроксибензоат

краситель железа оксид желтый (Е172)

краситель FD & C Синий 1 (Е133)

титана диоксид (Е171).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул одной дозировки в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ-ПВДХ.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

Комбинированная упаковка 1: по 1 капсуле 125 мг в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ-ПВДХ и по 2 капсулы 80 мг в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ-ПВДХ. Оба блистера вместе с инструкцией по применению (листком вкладышем) помещают в картонную пачку.

Комбинированная упаковка 2: по 1 капсуле 125 мг в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ-ПВДХ и по 1 капсуле 80 мг в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ-ПВДХ. 1 блистер с капсулой 125 мг и 2 блистера с капсулой 80 мг вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

Комбинированная упаковка 3: по 1 капсуле 125 мг и по 2 капсулы 80 мг в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ-ПВДХ. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ПСК Фарма», 141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234-16-99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма», 141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234 16 99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс», 220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, дом 51, 4 этаж, оф. 54.

Тел: +375 29 640 42 86.

e-mail: pv@pharmassistance.by.

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia», 050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70.

Тел.: +7 (702) 822 50 01.

E-mail: primeasiallckz@gmail.com.

Республика Киргизия

ОсОО «Медсервис.KG», 720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133.

Тел.: +996 312 36-90-39.

E-mail: medservice.kg@mail.ru.

Республика Армения

ООО «Рудиум Трединг», г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52.

Тел.: +37495663668.

E-mail: rudiumtrading@gmail.com.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2023 № 1543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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