ЛП-№(000274)-(РГ-RU) от 14.03.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эменд, 80 мг, 125 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апрепитант.

Каждая капсула 80 мг содержит 80 мг апрепитанта. Каждая капсула 125 мг содержит 125 мг апрепитанта.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Капсулы препарата Эменд принимают вне зависимости от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком. Препарат Эменд принимают в течение 3 дней в комбинации с глюкокортикостероидами и антагонистами 5-HT_3 рецепторов. Перед началом лечения следует ознакомиться с инструкцией по применению антагониста 5-HT_3 рецепторов, назначаемого одновременно с препаратом Эменд.

Рекомендуемая доза препарата Эменд при трехдневном режиме составляет 125 мг внутрь за 1 час до приема химиотерапевтических препаратов в 1-й день и 80 мг один раз в день утром во 2-й и 3-й дни.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Высокоэметогенная химиотерапия:

	День 1	**День 2**	**День 3**	**День 4**
Эменд	125 мг внутрь за 1 час до начала химиотерапии	80 мг внутрь (утром)	80 мг внутрь (утром)	—
Дексаметазон	12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии	8 мг внутрь (утром)	8 мг внутрь (утром)	8 мг внутрь (утром)
Антагонисты 5-HT_3 рецепторов	См. инструкцию по применению антагонистов 5-HT_3 рецепторов	—	—	—

Умеренно эметогенная химиотерапия:

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

Особые группы пациентов

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

При печеночной недостаточности

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При почечной недостаточности

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

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата Эменд у детей не установлена.

Применение у пожилых пациентов

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

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к апрепитанту или любому другому компоненту препарата.

Одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом.

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

Детский возраст до 18 лет.

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Одновременное применение препарата Эменд с лекарственными препаратами, которые метаболизируются главным образом через изофермент CYP3A4; с варфарином и гормональными контрацептивами.

Препарат Эменд следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, которые метаболизируются главным образом через изофермент CYP3A4 и имеют узкий терапевтический диапазон, такие как циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, алфентанил, производные алкалоидов спорыньи, фентанил и хинидин (см. раздел 4.5). Также совместное применение с иринотеканом должно быть проведено с особой осторожностью ввиду возможного увеличения токсичности.

Одновременное применение препарата Эменд с варфарином может привести к клинически значимому снижению МНО протромбинового времени. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать МНО во время лечения препаратом Эменд и в течение 14 дней, в особенности через 7–10 дней, после начала 3-х дневной схемы препарата Эменд при каждом цикле химиотерапии.

Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы 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 пероральных лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит под действием изофермента CYP3A4. В меньшей мере апрепитант может повышать концентрацию в плазме принимаемых одновременно внутривенных лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит под действием изофермента CYP3A4.

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

Препарат Эменд необходимо применять с осторожностью пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратами, метаболизирующимися главным образом через изофермент CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон, такими как циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, алфентанил, диэрготамин, эрготамин, фентанил и хинидин (см. раздел 4.4).

Апрепитант индуцирует метаболизм варфарина и толбутамида. Одновременное применение препарата Эменд с этими или другими препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP2C9 (например, фенитоин), может привести к снижению их концентрации в плазме. Не отмечено влияния препарата Эменд на площадь под кривой «концентрация – время» R (+)- или S (-)-варфарина, однако при совместном применении наблюдалось снижение минимальной концентрации S (-)-варфарина, которое сопровождалось снижением МНО на 14% через 5 дней после окончания приема препарата Эменд. У пациентов, получающих терапию варфарином в течение длительного периода времени, следует тщательно мониторировать МНО в течение 2 недель, и особенно на 7–10 дни после начала приема препарата Эменд по 3-дневной схеме, во время каждого цикла химиотерапии. Препарат Эменд уменьшает площадь под кривой «концентрация – время» толбутамида, являющегося субстратом изофермента CYP2C9, на 23% в 4 день, на 28% в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8 день и на 15% в 15 день. При этом толбутамид в однократной дозе 500 мг принимался перед началом 3-х дневной схемы терапии препаратом Эменд в день 4, 8 и 15.

Антагонисты 5-HT_3

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

Кортикостероиды

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

Химиотерапевтические препараты

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

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

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

Пероральные контрацептивы

Эффективность гормональных контрацептивов в период приема и в течение 28 дней после окончания приема препарата Эменд может быть снижена. Во время лечения препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эменд и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Эменд следует применять альтернативные или резервные методы контрацепции.

Мидазолам

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

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

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

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

У пациентов с артериальной гипертензией легкой и средней степени прием таблетки апрепитанта, содержащей дозу, сопоставимую с 230 мг препарата в капсулах, в комбинации с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 5 дней приводил к увеличению площади под кривой «концентрация – время» апрепитанта в 2 раза и одновременному увеличению площади под кривой «концентрация – время» дилтиазема в 1,7 раза. Эти фармакокинетические эффекты не приводили к клинически значимым изменениям ЭКГ, частоты сердечных сокращений или артериального давления по сравнению с изменениями данных показателей при приеме только дилтиазема.

Одновременный прием апрепитанта 1 раз в сутки в форме таблетки в дозе, сопоставимой с 85 мг или 170 мг препарата в капсулах, и пароксетина в дозе 20 мг раз в день приводил к уменьшению площади под кривой «концентрация – время» приблизительно на 25% и C_{max}

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

приблизительно на 20% как для апрепитанта, так и для пароксетина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

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.

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

Исследований о влияния препарата Эменд на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. Однако некоторые побочные эффекты, связанные с использованием препарата Эменд, могут повлиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Индивидуальные реакции при применении препарата могут быть различными (см. раздел 4.8).

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 препарата Эменд в комбинации с ондансетроном и дексаметазоном хорошо переносился пациентами. Большинство побочных реакций, зафиксированных в клинических исследованиях, были определены как реакции легкой и средней степени тяжести.

Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями на фоне высокоэметогенной химиотерапии у пациентов, получавших апрепитант в комбинации с антагонистами 5-HT_3 рецепторов и дексаметазоном, и наблюдаемыми с большей частотой, чем при терапии антагонистами 5-HT_3 рецепторов и дексаметазоном были: икота (4,6%), повышение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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%).

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:

часто — от ≥ 1/100 до <1/10, нечасто — от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко — от ≥ 1/10000 до < 1/1000.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редко: кандидоз, стафилококковая инфекция.

Со стороны системы кроветворения

Нечасто: анемия, фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: снижение аппетита.

Редко: полидипсия.

Нарушения психики

Нечасто: тревожность.

Редко: дезориентация, эйфория.

Со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, сонливость.

Редко: когнитивные нарушения, заторможенность, извращение вкуса.

Со стороны органов зрения

Редко: конъюнктивит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Со стороны органов слуха

Редко: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

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

Редко: брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: икота.

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

Со стороны системы пищеварения

Часто: диспепсия.

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

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

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Нечасто: сыпь, акне.

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

Со стороны костно-мышечной системы

Редко: мышечные спазмы, мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: дизурия.

Редко: поллакиурия.

Изменения со стороны лабораторных показателей

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы.

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы.

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

Общие расстройства

Часто: утомляемость.

Нечасто: астения, недомогание.

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

Профиль нежелательных явлений у пациентов, получающих высокоэметогенную и умеренно эметогенную химиотерапию, при проведении повторных курсов (максимальное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

число курсов — 6) с применением апрепитанта был сопоставим с таковым во время 1-ого цикла химиотерапии.

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

Данные пострегистрационных исследований

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

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Зуд, сыпь, крапивница.

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

Со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Россия

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

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578 02 30, +7 (495) 698 45 38

Электронная почта: npr@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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. **Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, нейрокининовых рецепторов антагонист

Код АТХ: A04AD12

Механизм действия, 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

капсулы одновременно с приемом пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность апрепитанта.

Фармакокинетика апрепитанта в диапазоне клинических доз является нелинейной.

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

Распределение

Апрепитант связывается с белками плазмы более чем на 95%. Равновесный объем распределения (среднее геометрическое Vd_{ss}) у человека составляет приблизительно 66 л.

Апрепитант проникает через плаценту у крыс и гематоэнцефалический барьер у крыс и хорьков.

У человека апрепитант проникает через гематоэнцефалический барьер (см. раздел 5.1).

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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

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

Раса

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Коррекции дозы препарата Эменд в зависимости от расы не требуется.

Индекс массы тела (ИМТ)

ИМТ не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

Пожилые пациенты

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

Печеночная недостаточность

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

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

Почечная недостаточность

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

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

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности площадь под кривой «концентрация – время» для суммарного апрепитанта (как связанного, так и не связанного с белками) была снижена на 21%, а C_{max} была снижена на 32% по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия лаурилсульфат

Сахароза

Целлюлоза микрокристаллическая (в гранулах)

Натрия лаурилсульфат микронизированный

Оболочка капсулы:

Титана диоксид

Желатин

Оксид железа желтый (для капсулы 125 мг)

Оксид железа красный (для капсулы 125 мг)

Чернила:

Чернила черные SW-9008/9009

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

1 капсула по 125 мг в блистер и 2 капсулы по 80 мг в блистер. Оба блистера запаивают в картонную обложку и вместе с инструкцией по применению помещают в картонную

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.06.2021 № 13499
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Мерк Шарп и Доум Б.В.

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

тел.: 31(0)23-5153153

факс: 31(0)23-5148000

адрес электронной почты: info@msd.nl

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1.

г. Москва, Россия 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000274)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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