ЛП-№(001092)-(РГ-RU) от 11.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(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.

Каждая капсула 80 мг содержит 80 мг апрепитанта.

Каждая капсула 125 мг содержит 125 мг апрепитанта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. раздел 4.3.).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор капсул.

Апрепитант, 80 мг и 125 мг, набор капсул

Для дозировки 80 мг: твердые желатиновые капсулы № 2 непрозрачные с крышечкой белого цвета и корпусом белого цвета с маркировкой «80 мг», нанесенной черными чернилами. Содержимое капсул – сферические микрогранулы (пеллеты) белого или почти белого цвета.

Для дозировки 125 мг: твердые желатиновые капсулы № 1 непрозрачные с крышечкой розового цвета и корпусом белого цвета с маркировкой «125 мг», нанесенной черными чернилами. Содержимое капсул – сферические микрогранулы (пеллеты) белого или почти белого цвета.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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**
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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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. 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.

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

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у детей не установлена).

Препарат содержит сахарозу.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Препарат Апрепитант 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 Апрепитант с варфарином может привести к клинически значимому снижению МНО протромбинового времени. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать МНО

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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.

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 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 не следует 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.

Апрепитант 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

периода времени, следует тщательно мониторировать МНО в течение 2 недель, и особенно на 7–10 дни после начала приема апрепитанта 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-й день, на 28 % в 8-й день и на 15 % в 15-й день. При этом толбутамид в однократной дозе 500 мг принимался перед началом 3-дневной схемы терапии апрепитантом в день 4, 8 и 15-й.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пероральные контрацептивы

Эффективность гормональных контрацептивов в период приема и в течение 28 дней после окончания приема апрепитанта может быть снижена. Во время лечения апрепитантом и в течение 2 месяцев после приема последней дозы апрепитанта 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 апрепитантом.

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 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 апрепитанта.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 апрепитантом. Во время лечения апрепитантом и в течение 2 месяцев после приема последней дозы апрепитанта следует использовать альтернативные методы контрацепции.

Беременность

Хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат Апрепитант 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 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

хорошо переносился пациентами. Большинство побочных реакций, зафиксированных в клинических исследованиях, были определены как реакции легкой и средней степени тяжести.

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

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

Умеренно эметогенная терапия

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

В объединенном анализе исследований высокоэметогенной и умеренно эметогенной химиотерапии у пациентов, получавших лечение апрепитантом в трехдневном режиме, наблюдались следующие связанные с приемом препарата нежелательные явления, причем с большей частотой, чем при стандартной терапии:

часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000).

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Нежелательные явления	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Кандидоз, стафилококковая инфекция	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия, фебрильная нейтропения	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Часто
	Полидипсия	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Психические нарушения	Тревожность	Нечасто
	Дезориентация, эйфория	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, сонливость	Нечасто
	Когнитивные нарушения, заторможенность, извращение вкуса	Редко
Нарушения со стороны органа зрения	Конъюнктивит	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	Редко
Нарушения со стороны сердца	Учащенное сердцебиение, приступообразные ощущения жара («приливы»)	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения	Редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Икота	Часто
	Боль в горле, чиханье, кашель, постназальный синдром, раздражение глотки	Редко
Желудочно-кишечные нарушения	Диспепсия	Часто
	Отрыжка, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, боль в животе, сухость во рту, метеоризм	Нечасто
	Твердый кал, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, нейтропенический колит, стоматит, вздутие живота	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, акне	Нечасто
	Фотосенсибилизация, повышенная потливость, себорея, повышение жирности кожи, зудящая сыпь	Редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и	Мышечные спазмы, мышечная слабость	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

соединительной ткани		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дизурия	Нечасто
	Поллакиурия	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Часто
	Астения, недомогание	Нечасто
	Отеки, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, нарушение походки	Редко
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности аланинаминотрансферазы	Часто
	Повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы	Нечасто
	Увеличение диуреза, эритроцитурия, гипонатриемия, снижение массы тела, глюкозурия, нейтропения	Редко

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-го 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://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.

В случае передозировки дальнейшую терапию препаратом Апрепитант следует прекратить, за пациентом следует установить тщательное наблюдение.

Лечение

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

и участков рецепторов, включая дофаминовые и серотониновые рецепторы, которые являются мишенями существующих в настоящее время препаратов, применяющихся для лечения тошноты и рвоты, связанной 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 препарата Апрепитант в дозе 125 мг в 1-й день и затем в дозе 80 мг в сутки во 2-й и 3-й дни площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) 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 %. 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 с калом (86 %) и с мочой (5 %). Кажущийся плазменный клиренс апрепитанта составляет приблизительно от 60 до

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

84 мл/мин. Кажущийся конечный период полувыведения составляет приблизительно от 9 до 13 часов.

Почечная недостаточность

Коррекции дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не требуется.

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

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC 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 людьми. У пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, AUC 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, AUC фармакологически активного несвязанного препарата 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.

Печеночная недостаточность

Коррекции доз препарата Апрепитант у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью не требуется. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после приема разовой дозы 125 мг препарата Апрепитант в 1-й день и 80 мг в день во 2-й и 3-й дни AUC апрепитанта на протяжении 24 часов была на 11 % меньше в 1-й день и на 36 % ниже на 3-й день, чем у здоровых, получивших те же дозы препарата. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC апрепитанта на протяжении 24 часов была на 10 % больше в 1-й день и на 18 % больше на 3-й день, чем у здоровых, получивших те же дозы. Данные различия не признаны клинически значимыми.

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

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Апрепитант у пожилых пациентов не требуется. После перорального приема разовой дозы 125 мг препарата Апрепитант в 1-й день и 80 мг 1 раз в день во 2-й и 5-й дни AUC на протяжении 24 часов у пожилых лиц (> 65 лет) была на 21 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

больше в 1-й день и на 36 % больше на 5-й день, чем у лиц моложе 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.

Пол

Коррекции доз препарата Апрепитант в зависимости от пола не требуется. После однократного перорального приема препарата Апрепитант в дозе 125 мг, C_{max} препарата у женщин была на 16 % выше, чем у мужчин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) апрепитанта у женщин был 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 не признаны клинически значимыми.

Раса

Коррекции дозы препарата Апрепитант в зависимости от расы не требуется.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая 500,

гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза),

натрия лаурилсульфат,

сахароза.

Состав желатиновой капсулы

Для дозировки 80 мг

корпус:

желатин,

титана диоксид Е 171;

крышечка:

желатин,

титана диоксид Е 171;

чернила черные 10А2*.

Для дозировки 125 мг

корпус:

желатин,

титана диоксид Е 171;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

крышечка:

желатин,

титана диоксид Е 171,

железа оксид красный,

железа оксид желтый,

чернила черные 10А2*.

**Чернила черные 10А2*

шеллак,

железа оксид черный,

пропиленгликоль,

аммиак водный,

калия гидроксид.

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 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Набор капсул 80 мг и 125 мг.

По 1 или 2 капсулы в блистер из комбинированного материала ОПА/АЛЮ/ПВХ, ПВХ/ПВДХ/ПВХ или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

Комбинированная упаковка:

По 1 капсуле 125 мг в блистер и 2 капсулы 80 мг в блистер. Оба блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 1 капсуле 125 мг в блистер и по 1 капсуле 80 мг в блистер. Один блистер с капсулой 125 мг и два блистера с капсулой 80 мг вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную**.**

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

Нет особых требований к утилизации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17121
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Биоком», Россия,

Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения:

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Биоком», Россия,

Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001092)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02.08.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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