

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АПРЕПИТАНТ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Апрепитант.

Международное непатентованное или группировочное наименование: апрепитант.

Лекарственная форма: набор капсул.

Состав

Состав на одну капсулу: Апрепитант пеллеты 40% – 200 мг или 312,5 мг

Состав пеллет:

действующее вещество: апрепитант – 80,000 мг или 125,000 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 500 – 23,300 мг или 36,406 мг,

гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 16,000 мг или 25,000 мг, натрия лаурилсульфат – 0,700 мг или 1,094 мг, сахараза – 80,000 мг или 125,000 мг.

Состав желатиновой капсулы:

для дозировки 80 мг – корпус: желатин (до 100 %), титана диоксид Е 171 (1,7701 %);
крышечка:

желатин (до 100 %), титана диоксид Е 171 (1,7701 %); чернила черные 10A2*.

для дозировки 125 мг – корпус: желатин (до 100 %), титана диоксид Е 171 (1,7701 %);
крышечка:

желатин (до 100 %), титана диоксид Е 171 (1,7958%), железа оксид красный (0,1519 %), железа оксид желтый (0,0239 %); чернила черные 10A2*.

***Состав чернил черных 10A2:** шеллак – 24-27 %, железа оксид черный – 24-28 %, пропиленгликоль – 3-7 %, аммиак водный – 1-2 %, калия гидроксид – 0,05-0,1 %.

Описание

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.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, нейрокининовых рецепторов антагонист.

Код АТХ: A04AD12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Апрепитант – это селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокина 1 (NK₁) субстанции P. 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, связанной 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.

Фармакокинетика

Всасывание

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-ой 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.

Метаболизм

Апрепитант подвергается интенсивному метаболизму в печени посредством окисления в морфолиновом кольце и его боковых цепях в основном под действием CYP3A4, и лишь небольшая часть препарата метаболизируется через CYP1A2 и CYP2C19 (CYP2D6, CYP2C9 или CYP2E1 в метаболизме апрепитанта не участвуют).

Выведение

Апрепитант элиминируется главным образом в виде метаболитов с калом (86%) и с мочой (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

Дети

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

Пожилые пациенты

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 % 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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.

Пациенты с почечной недостаточностью

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.

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 фармакокинетики препарата не признаны клинически значимыми.

Раса

Коррекции дозы препарата Апрепитант в зависимости от расы не требуется.

Показания к применению

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

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 (эффективность и безопасность у детей не установлена).

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

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Несмотря на то, что данных о выделении апрепитанта в грудное молоко у кормящих женщин нет, следует принять решение о прекращении кормления или отмене препарата в связи с возможным нежелательным действием препарата Апрепитант на грудных детей.

Способ применения и дозы

Капсулы препарата Апрепитант принимают вне зависимости от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком. Препарат Апрепитант принимают в течение 3 дней в комбинации с глюкокортикостероидами и антагонистами 5-HT₃-рецепторов. Перед началом лечения следует ознакомиться с инструкцией по применению антагониста 5-HT₃-рецепторов, назначаемого одновременно с препаратом Апрепитант. Рекомендуемая доза препарата Апрепитант при трехдневном режиме составляет 125 мг внутрь за 1 час до приема химиотерапевтических препаратов в 1-й день и 80 мг один раз в день утром во 2-й и 3-й дни.

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

Высоко эметогенная 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-HT₃-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-НТ₃-рецептров	См. инструкцию по применению антогонистов 5-НТ ₃ -рецептров	-	-

Коррекции дозы у пожилых пациентов или в зависимости от пола, расовой принадлежности, индекса масс 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.

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 Апрепитант у детей не установлена.

Применение у пожилых пациентов

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

Побочные действия

Безопасность апрепитанта оценивалась приблизительно у 6500 пациентов.

Профилактика тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией***Высоко эметогенная терапия***

В клиническом исследовании принимали участие 544 пациента, получавших высоко эметогенную терапию и апрепитант в первом цикле. 413 пациентов из данной группы продолжили терапию (максимальное число курсов химиотерапии – 6). Трехдневный режим приема препарата Апрепитант 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 высоко эметогенной химиотерапии у пациентов, получавших апрепитант в комбинации с антагонистами 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазоном, и наблюдаемыми с большей частотой, чем при терапии антагонистами 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазоном были: икота (4,6 %), повышение активности аланинаминотрансферазы (2,8 %), диспепсия (2,6%), запор (2,4 %), головная боль (2,0 %) и сниженный аппетит (2,0 %).

В дополнительном клиническом исследовании у 1169 пациентов, получавших различные виды высоко эметогенной химиотерапии и режимы профилактики тошноты и рвоты с применением апрепитанта и антагонистов 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазона либо только антагонистов 5-НТ₃-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-НТ₃-рецепторов и дексаметазоном, и отмечаемым с большей частотой, чем при терапии антагонистами 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазоном, была утомляемость (1,4 %).

В объединенном анализе исследований высоко эметогенной 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 $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто – от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко – от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$.

Инфекционные и паразитарные заболевания: *редко* - кандидоз, стафилококковая инфекция.

Нарушения 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.

Нарушения со стороны нервной системы: *нечасто* - головокружение, сонливость; *редко* - когнитивные нарушения, заторможенность, извращение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения: *редко* - конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха: *редко* - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: *нечасто* - учащенное сердцебиение, приступообразные ощущения жара («приливы»); *редко* - брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *часто* - икота; *редко* - боль в горле, чиханье, кашель, постназальный синдром, раздражение глотки.

Нарушения 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.

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: *нечасто* - сыпь, акне; *редко* - фотосенсибилизация, повышенная потливость, себорея, повышение жирности кожи, зудящая сыпь.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы: *редко* - мышечные спазмы, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *нечасто* - дизурия; *редко* - поллакиурия.

Изменения со стороны лабораторных показателей: *часто* - повышение активности аланинаминотрансферазы; *нечасто* - повышение активности аспаратаминотрансферазы, 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 высоко эметогенную 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, 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.

Передозировка

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. 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 Апрепитант 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 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. «Особые указания»).

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

плазме. Не отмечено влияния препарата Апрепитант на AUC R(+)- или S(-)-варфарина, однако при совместном применении наблюдалось снижение минимальной концентрации S(-)-варфарина, которое сопровождалось снижением международного нормализованного отношения (МНО) на 14 % через 5 дней после окончания приема препарата Апрепитант. У пациентов, получающих терапию варфарином в течение длительного периода, следует тщательно мониторировать МНО в течение 2 недель, и особенно на 7-10 дни после начала приема препарата Апрепитант по 3-дневной схеме, во время каждого цикла химиотерапии.

Препарат Апрепитант уменьшает AUC 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-х дневной схемы терапии препаратом Апрепитант в день 4, 8 и 15.

Антагонисты 5-НТ₃

Взаимодействие препарата Апрепитант с препаратами, являющимися субстратами переносчика

P-гликопротеина, маловероятно, вследствие отсутствия взаимодействия препарата Апрепитант

с дигоксином. Апрепитант не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику

антагонистов 5-НТ₃-рецепторов: ондансетрона, гранисетрона и гидродоласетрона (активного метаболита доласетрона).

Кортикостероиды

При одновременном приеме препарата Апрепитант и глюкокортикостероидов отмечено увеличение AUC 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 Апрепитант 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 Апрепитант может быть снижена. Во время лечения препаратом Апрепитант и в течение 2 месяцев после приема последней дозы следует применять альтернативные или резервные методы контрацепции.

Мидазолам

При одновременном пероральном приеме мидазолама и препарата Апрепитант отмечено увеличение AUC мидазолама. Потенциальный эффект повышения концентрации в плазме мидазолама или других бензодиазепинов, метаболизм которых осуществляется через изофермент CYP3A4 (алпразолам, триазолам), следует принимать во внимание при одновременном назначении этих препаратов с препаратом Апрепитант.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

Одновременный прием препарата Апрепитант с препаратами, которые ингибируют активность изофермента CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме.

Следовательно, необходимо с осторожностью применять препарат Апрепитант в комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом).

Однако одновременный прием препарата Апрепитант 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 Апрепитант с препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом), может привести к уменьшению концентрации апрепитанта в плазме и, таким образом, к снижению эффективности препарата Апрепитант.

Также одновременное применение апрепитанта с препаратами зверобоя продырявленного не рекомендуется.

У пациентов с артериальной гипертензией легкой и средней степени прием таблетки апрепитанта, содержащей дозу, сопоставимую с 230 мг препарата в капсулах, в комбинации с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 5 дней приводил к увеличению AUC апрепитанта в 2 раза и одновременному увеличению AUC дилтиазема в 1,7 раза. Эти фармакокинетические эффекты не приводили к клинически значимым изменениям электрокардиограммы (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 AUC приблизительно на 25 % и C_{max} приблизительно на 20 % как для апрепитанта, так и для пароксетина.

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. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 во время лечения препаратом Апрепитант и в течение 14 дней, в особенности через 7-10

дней, после начала 3-х 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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.

Форма выпуска

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.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей:

ЗАО «Биоком», Россия,

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

Тел. (8652) 36-53-56, 36-53-54, факс (8652) 36-53-55.

Директор по регуляторике, исследованиям
и фармаконадзору

Сетдекова Г.У.