

**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 10А2\*.

*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 10А2\*.

**\*Состав чернил черных 10А2:** 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 (NK<sub>1</sub>) субстанции P. Избирательность связывания апрепитанта с NK<sub>1</sub>-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 NK<sub>1</sub>-рецепторов предупреждают развитие рвоты, вызванной химиотерапевтическими препаратами (например, цисплатином) за счет центрального механизма действия. Апрепитант проникает в головной мозг и связывается с мозговыми NK<sub>1</sub>-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<sub>max</sub>) наблюдается приблизительно через 4 часа (T<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>) 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-НТ<sub>3</sub>-рецепторов. Перед началом лечения следует ознакомиться с инструкцией по применению антагониста 5-НТ<sub>3</sub>-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
<b>Апрепитант</b>	125 мг внутрь за 1 час до начала химиотерапии	80 мг внутрь (утром)	80 мг внутрь (утром)	-
<b>Дексаметазон</b>	12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии	8 мг внутрь (утром)	8 мг внутрь (утром)	8 мг внутрь (утром)
<b>Антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов</b>	См. инструкцию по применению антагонистов 5-НТ <sub>3</sub> -рецепторов	-	-	-

**Умеренно эметогенная химиотерапия:**

	День 1	День 2	День 3
<b>Апрепитант</b>	125 мг внутрь за 1 час до начала химиотерапии	80 мг внутрь (утром)	80 мг внутрь (утром)
<b>Дексаметазон</b>	12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии	-	-
<b>Антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецептров</b>	См. инструкцию по применению антагонистов 5-НТ <sub>3</sub> -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-НТ<sub>3</sub>-рецепторов и дексаметазоном, и наблюдаемыми с большей частотой, чем при терапии антагонистами 5-НТ<sub>3</sub>-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-НТ<sub>3</sub>-рецепторов и дексаметазона либо только антагонистов 5-НТ<sub>3</sub>-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-НТ<sub>3</sub>-рецепторов и дексаметазоном, и отмечаемым с большей частотой, чем при терапии антагонистами 5-НТ<sub>3</sub>-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 больше 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-НТ<sub>3</sub>***

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-НТ<sub>3</sub>-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.