Инструкция по применению
Эменд капсулы 80мг n1

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Швейцария
Производитель: МЕРК
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Фосапрепитант
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 80 мг

Описание

Капсулы твердые желатиновые, с непрозрачной крышечкой белого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета, с надписями "461" и "80mg", нанесенными черными чернилами, содержимое капсул - гранулы белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Фосапрепитант

Состав

Апрепитант, гидроксипропилцеллюлоза - 16 мг, натрия лаурилсульфат - 0.3097 мг, сахароза - 80 мг, целлюлоза микрокристаллическая (в гранулах) - 39.16 мг, натрия лаурилсульфат (микронизированный) - 0.3097 мг.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Всасывание После приема внутрь Cmax в плазме крови достигается приблизительно через 4 ч. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 60-65%. Прием капсулы одновременно с приемом пищи не оказывает клинического значимого влияния на биодоступность апрепитанта. Фармакокинетика апрепитанта в диапазоне клинических доз является нелинейной. После приема внутрь препарата Эменд® в

дозе 125 мг в 1-й день и затем в дозе 80 мг/сут во 2-й и 3-й дни AUC в течение 24 ч составляла приблизительно 19.5 мкг×ч/мл в 1-й день и 20.1 мкг×ч/мл на 3-й день. Cmax составила 1.5 мкг/мл и 1.4 мкг/мл в 1-й и 3-й дни соответственно и достигалась приблизительно через 4 ч после приема препарата. Распределение Связывание с белками плазмы составляет более 95%. Среднее геометрическое значение Vd в равновесном состоянии составляет приблизительно 66 л. В экспериментальных исследованиях показано, что апрепитант проникает через плацентарный барьер у крыс и через ГЭБ у крыс и хорьков. У человека апрепитант проникает через ГЭБ. 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 при участии CYP1A2 и CYP2C19 (CYP2D6, CYP2C9 или CYP2E1 в метаболизме апрепитанта не участвуют). Выведение Кажущийся конечный T1/2 составляет приблизительно от 9 до 13 ч. Апрепитант выводится главным образом в виде метаболитов через кишечник (86%) и почками (5%). Кажущийся плазменный клиренс апрепитанта составляет приблизительно от 60 до 84 мл/мин. Фармакокинетика в особых клинических случаях Дети. Фармакокинетика препарата Эменд® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучена. Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы препарата Эменд® у пациентов пожилого возраста не требуется. После приема внутрь препарата Эменд® в разовой дозе 125 мг в 1-й день и затем в дозе 80 мг/сут во 2-й и 5-й дни AUC в течение 24 ч у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) была на 21% больше в 1-й день и на 36% больше на 5-й день, чем у лиц моложе 65 лет. Cmax 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. Коррекция дозы препарата Эменд® у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не требуется. У пациентов с пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после приема внутрь препарата Эменд® в дозе 125 мг в 1-й день и затем в дозе 80 мг/сут во 2-й и 3-й дни AUC в течение 24 ч была на 11% меньше в 1-й день и на 36% меньше 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) AUC в течение 24 ч 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. Пациенты с почечной недостаточностью. Коррекции дозы препарата Эменд® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не требуется. Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК Пол.

Коррекции дозы препарата Эменд® в зависимости от пола не требуется. После однократного приема внутрь препарата Эменд® AUC0-24 и Cmax препарата у женщин были на 9% и 17% соответственно выше, чем у мужчин. T1/2 апрепитанта у женщин был приблизительно на 25% меньше, чем у мужчин, а значимых различий во времени достижения Cmax между женщинами и мужчинами не отмечалось. Данные различия фармакокинетических параметров не имеют клинического значения. Раса. Коррекция дозы препарата Эменд® в зависимости от расы не требуется. Индекс массы тела. ИМТ не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

Показания

Для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызываемых высоко эметогенными или умеренно эметогенными противоопухолевыми препаратами (в комбинации с другими противорвотными препаратами).

Способ применения и дозы

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Противопоказания

тяжелая печеночная недостаточность (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью), одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности препарата при беременности не проводилось, поэтому применение препарата Эменд® при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли апрепитант с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания в связи с риском нежелательного влияния на грудного ребенка.

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 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 частые нежелательные явления на фоне высокоэметогенной химиотерапии у пациентов, получавших апрепитант в комбинации с антагонистами серотониновых 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном (наблюдались с большей частотой, чем при терапии антагонистами серотониновых 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном): икота (4.6%), повышение активности АЛТ (2.8%), диспепсия (2.6%), запор (2.4%), головная боль (2%) и снижение аппетита (2%). В дополнительном клиническом исследовании у 1169 пациентов, получавших различные виды высокоэметогенной химиотерапии и режимы профилактики тошноты и рвоты с применением апрепитанта и антагонистов серотониновых 5-НТ3-рецепторов и дексаметазона либо только антагонистов серотониновых 5-НТ3-рецепторов и дексаметазона, профиль побочных реакций был одинаковым. Умеренно эметогенная терапия В клиническом исследовании с участием 868 пациентов наиболее частым нежелательным явлением на фоне умеренно эметогенной химиотерапии у пациентов, получавших апрепитант в комбинации с антагонистами 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном (наблюдалась 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, наблюдались следующие, связанные с приемом препарата побочные эффекты, причем с большей частотой, чем при стандартной терапии: часто (от ⩾1/100 до Инфекционные и паразитарные заболевания: редко - кандидоз, стафилококковая инфекция. Со стороны системы кроветворения: нечасто - анемия, фебрильная нейтропения. Со стороны обмена веществ: 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 чувств: редко - конъюнктивит, шум в ушах. Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - учащенное сердцебиение, приступообразные ощущении жара ("приливы"), редко - брадикардия, сердечно сосудистые нарушения. Со стороны дыхательной системы: часто - икота, редко - боль в горле, чиханье, кашель, постназальный синдром, раздражение глотки. Со стороны пищеварительной системы: 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 мочевыделительной системы: нечасто - дизурия, редко - поллакиурия. Изменения со стороны лабораторных показателей: часто - повышение активности АЛТ, нечасто - повышение активности АСТ, повышение активности ЩФ, редко - увеличение диуреза, наличие эритроцитов в моче, гипонатриемия, уменьшение 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-го цикла химиотерапии. В другом исследовании применения апрепитанта для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, было получено сообщение о серьезных побочных эффектах - синдроме Стивенса-Джонсона, токсическом эпидермальном некролизе (синдром Лайелла). Данные пострегистрационных исследований В пострегистрационный период сообщалось о приведенных ниже побочных эффектах. 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 кожных придатков: зуд, сыпь, крапивница, редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

Передозировка

Симптомы: имеющиеся данные по применению апрепитанта в высоких дозах без химиотерапии (однократно до 600 мг или по 375 мг ежедневно в течение 42 дней) свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. У 1 пациента, принявшего 1440 мг апрепитанта, наблюдались сонливость и головная боль. Лечение: терапию препаратом Эменд® следует прекратить и обеспечить контроль состояния пациента. При необходимости проводят симптоматическую терапию. В связи с противорвотным действием апрепитанта лекарственные препараты, вызывающие рвоту, скорее всего, не будут эффективны. Антидот к препарату неизвестен. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими препаратами

Апрепитант является субстратом, умеренным ингибитором и индуктором изофермента CYP3A4, а также индуктором изофермента CYP2C9. При одновременном назначении

апрепитант может повышать концентрацию в плазме лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит при участии изофермента CYP3A4. Эменд® не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом, цизапридом, производными алкалоидов спорыньи. Ингибирование изофермента CYP3A4 под влиянием апрепитанта может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным и опасным для жизни реакциям. Апрепитант индуцирует метаболизм варфарина и толбутамида. Одновременное назначение препарата Эменд® с этими или другими препаратами, которые метаболизируются при участии изофермента CYP2C9 (например, с фенитоином), может привести к снижению их концентрации в плазме. Не отмечено влияния препарата Эменд® на AUC 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 времени, следует тщательно мониторировать уровень 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. Эменд® уменьшает AUC 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 назначали перед началом 3-дневной схемы терапии препаратом Эменд® в 4-й, 8-й и 15-й дни. Взаимодействие препарата Эменд® с препаратами, являющимися субстратами переносчика Р-гликопротеина, маловероятно (отсутствие взаимодействия препарата Эменд® с дигоксином). Апрепитант не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики антагонистов серотониновых 5HT3-рецепторов - ондансетрона, гранисетрона и гидродоласетрона (активного метаболита доласетрона). При одновременном приеме препарата Эменд® и ГКС отмечено увеличение AUC дексаметазона (при приеме внутрь) в 2.2 раза, метилпреднизолона, вводимого в/в - в 1.3 раза и метилпреднизолона принимаемого внутрь - в 2.5 раза. В связи с этим для достижения необходимого эффекта стандартную дозу дексаметазона при его приеме внутрь в комбинации с апрепитантом снижают на 50%, метилпреднизолона при введении в/в снижают приблизительно на 25%, при назначении внутрь - на 50%. При применении препарата Эменд® вместе с химиотерапевтическими препаратами, метаболизм которых главным образом или частично происходит при участии изофермента CYP3A4 (этопозид, винорелбин, доцетаксел и паклитаксел) дозы этих препаратов можно не корректировать. Однако рекомендуется соблюдать осторожность при применении у пациентов, получающих данные препараты, и обеспечить дополнительное наблюдение. В пострегистрационных исследованиях были зафиксированы случаи нейротоксичности, которые могут рассматриваться как возможное побочное действие ифосфамида, применяемого совместно с

апрепитантом. Влияние препарата Эменд® на фармакокинетику доцетаксела не выявлено. Эффективность гормональных контрацептивов в период приема и в течение 28 дней после окончания приема препарата Эменд® может быть снижена (во время лечения препаратом Эменд® и в течение 1 мес после приема последней дозы препарата Эменд® следует применять альтернативные или резервные методы контрацепции). При одновременном пероральном приеме мидазолама и препарата Эменд® отмечено увеличение AUC мидазолама. Возможное повышение концентрации в плазме крови мидазолама или других бензодиазепинов, метаболизм которых осуществляется при участии изофермента CYP3A4 (алпразолам, триазолам), следует принимать во внимание при одновременном назначении этих препаратов с препаратом Эменд®. Одновременный прием препарата Эменд® с препаратами, которые ингибируют активность изофермента CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме крови. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать Эменд® в комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, с кетоконазолом). Однако одновременный прием препарата Эменд® с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, с дилтиаземом, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, кларитромицином, телитромицином и ингибиторами протеазы) не вызывает клинически значимых изменений концентрации апрепитанта в плазме крови. Одновременный прием препарата Эменд® с препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, с 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 легкой и умеренной артериальной гипертензией прием таблетки апрепитанта, содержащей дозу, сопоставимую с 230 мг препарата в капсулах, в комбинации с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза/сут 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 на ЭКГ, ЧСС или АД по сравнению с изменениями данных показателей при приеме только дилтиазема. Одновременный прием апрепитанта 1 раз/сут в форме таблеток в дозе, сопоставимой с 85 мг или 170 мг препарата в капсулах, и пароксетина в дозе 20 мг 1 раз/сут приводил к уменьшению AUC приблизительно на 25% и Cmax приблизительно на 20% как для апрепитанта, так и для пароксетина.

Особые указания

Ингибирование CYP3A4 апрепитантом может привести к повышению концентрации в плазме крови препаратов, которые метаболизируются главным образом при участии изофермента CYP3A4 (в т.ч. некоторые химиотерапевтические препараты). Использование в педиатрии Безопасность и эффективность применения препарата Эменд® у детей не установлены. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Исследований по изучению влияния препарата Эменд® на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. Однако следует учитывать профиль побочных эффектов препарата, которые могут повлиять на способность пациентов управлять механизмами. У пациентов возможны различные реакции на Эменд®.