Эменд В/В



Код АТХ:

- A04AD

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Фосапрепитант

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
фосапрепитанта димеглумин	257.6 мг,
что эквивалентно фосапрепитанту	157.5 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат - 19.7 мг, полисорбат 80 - 78.8 мг, лактоза безводная - 393.8 мг, натрия гидроксид или хлористоводородная кислота - до pH 9.2 мг.

Флаконы из стекла типа I вместимостью 10 мл (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противорвотный препарат. Активным метаболитом фосапрепитанта является апрепитант - селективный

высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK_1) субстанции Р. Изотопные исследования показали, что избирательность связывания апрепитанта с NK_1-рецепторами по крайней мере в 3000 раз выше, чем с другими ферментами, транспортными белками, ионными каналами и рецепторами, включая допаминовые и серотониновые рецепторы, которые являются мишенями существующих препаратов для предотвращения тошноты и рвоты при химиотерапии.

В доклинических исследованиях показано, что антагонисты NK_1-рецепторов предотвращают рвоту, вызванную химиотерапевтическими препаратами такими как цисплатин, за счет центрального механизма действия. По данным, полученным в исследованиях позитрон-эмиссионной томографией (ПЭТ), апрепитант проникает в головной мозг и связывается с NK_1-рецепторами мозга. Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, причем он ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, вызванной цисплатином, а также повышает противорвотную активность антагонистов 5-HT_3-рецепторов (например, ондансетрона) и ГКС (дексаметазона).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании интервала QT_c однократное введение фосапрепитанта в дозе 200 мг не влияло на величину QT_c интервала.

При однократном в/в введении фосапрепитанта в дозе 150 мг у здоровых добровольцев связывание NK_1-рецепторов головного мозга составляло 100% через 24 ч, не менее 97% - через 48 ч и 75% - через 120 ч. Доля связанных NK_1-рецепторов коррелировала с концентрацией апрепитанта в плазме.

Фармакокинетика

После однократной в/в 20-минутной инфузии 150 мг фосапрепитанта здоровым добровольцам средняя $AUC_{0-\infty}$ апрепитанта равна 35 мкг×ч/мл и средняя C_{max} апрепитанта равна 4.01 мкг/мл.

Распределение

Апрепитант связывается с белками плазмы более чем на 95%. Среднее геометрическое кажущегося V_d в равновесном состоянии у человека составляет приблизительно 66 л.

Данные исследований ПЭТ показали, что апрепитант проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Фосапрепитант быстро метаболизируется до апрепитанта (при в/в введении в течение 30 мин после окончания инфузии). Превращение фосапрепитанта в апрепитант может происходить в различных тканях.

Апрепитант подвергается активному метаболизму. В плазме человека идентифицировано семь метаболитов апрепитанта, которые обладают слабой активностью. Метаболизм апрепитанта происходит в большей степени путем окисления морфолинового кольца и его боковых цепей. Исследования in vitro с использованием микросом печени человека показывают, что апрепитант метаболизируется преимущественно CYP3A4, незначительно - при участии CYP1A2 и CYP2C19, а CYP2D6, CYP2C9 и CYP2E1 не участвуют в его метаболизме.

Все метаболиты, которые определялись в моче, кале и плазме после в/в введения 100 мг [^{14}C]-фосапрепитанта также определялись после применения [^{14}C]-апрепитанта внутрь. После превращения 245.4 мг фосапрепитанта димеглумина (эквивалентно 150 мг фосапрепитанта свободной кислоты) в апрепитант высвобождается 23.9 мг фосфорной кислоты и 95.3 мг меглумина.

Выведение

После однократного в/в введения 100 мг [^{14}C]-фосапрепитанта здоровым добровольцам 57% радиоактивности определялось в моче и 45% — в кале.

Апрепитант выводится в основном в виде метаболитов, неизмененный апрепитант не выводится почками. Конечный $T_{1/2}$ апрепитанта составляет примерно от 9 до 13 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

После однократного приема апрепитанта внутрь $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} для апрепитанта были на 9% и 17% соответственно выше у женщин, чем у мужчин. $T_{1/2}$ апрепитанта у женщин был на 25% короче, чем у мужчин, а T_{max} отмечалась примерно в одно и то же время. Это различие не было признано клинически значимым. Коррекции дозы в зависимости от половой принадлежности не требуется.

После однократного применения апрепитанта внутрь, $AUC_{0-24ч}$ приблизительно на 27% и 31% выше у латиноамериканцев по сравнению с пациентами европеоидной расы и афроамериканцами, соответственно. C_{max} на 19% и 29% выше у латиноамериканцев по сравнению с пациентами европеоидной расы и афроамериканцами, соответственно. После однократного перорального применения апрепитанта у пациентов азиатской расы отмечено увеличение $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} на 74% и 47%, соответственно, по сравнению с пациентами европеоидной расы. Коррекции дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется.

После однократного применения апрепитанта внутрь в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг/сут со 2-го по 5-й дни $AUC_{0-24ч}$ апрепитанта у пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше) была на 21% больше в 1-й день и на 36% больше в 5-й день, чем у более молодых взрослых. У пациентов пожилого возраста C_{max} была на 10% выше в 1-й день и на 24% выше в 5-й день, чем у более молодых взрослых. Эти различия не были признаны клинически значимыми. Коррекции

дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение фосапрепитанта у пациентов в возрасте до 18 лет не изучалось.

Индекс массы тела (ИМТ) не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

Фосапрепитант не метаболизируется в печени, следовательно, не ожидается влияния печеночной недостаточности на превращение фосапрепитанта в апрепитант. Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и средней степени хорошо переносили апрепитант при пероральном применении. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после однократного приема апрепитанта внутрь в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг 1 раз/сут во 2-й и 3-й дни $AUC_{0-24ч}$ апрепитанта была на 11% меньше в 1-й день и на 36% ниже в 3-й день, чем у здоровых добровольцев, получавших препарат в таком же режиме. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (7—9 баллов по шкале Чайлд-Пью) $AUC_{0-24ч}$ апрепитанта была на 10% больше в 1-й день и на 18% больше в 3-й день, чем у здоровых добровольцев, получавших препарат в таком же режиме. Эти различия в $AUC_{0-24ч}$ не были сочтены клинически значимыми, поэтому коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени не требуется. Для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) клинических и фармакокинетических данных не имеется.

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе, получали апрепитант в разовой дозе 240 мг. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени $AUC_{0-\infty}$ для суммарного апрепитанта (не связанного и связанного с белками) была снижена на 21%, а C_{max} была снижена на 32% по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, $AUC_{0-\infty}$ для суммарного апрепитанта была снижена на 42%, а C_{max} была снижена на 32%. В связи с небольшим снижением связывания апрепитанта с белками у пациентов с почечной недостаточностью AUC для фармакологически активного несвязанного апрепитанта у таких пациентов значительно не отличалась от таковой у здоровых добровольцев. Гемодиализ, проведенный через 4 или 48 ч после приема препарата, не оказывал значительного влияния на фармакокинетику апрепитанта: в диализате обнаруживалось менее 0.2% дозы. Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не требуется.

Показания к применению:

— для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, обусловленных высоко- или умеренноэметогенной противоопухолевой химиотерапией (в комбинации с другими противорвотными средствами).

Относится к болезням:

- Тошнота

Противопоказания:

— печеночная недостаточность тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом;

— беременность;

— детский возраст;

— повышенная чувствительность к фосапрепитанту, апрепитанту, полисорбату-80 или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью

Ввиду того, что фосапрепитант быстро метаболизируется в апрепитант (является слабым или умеренным ингибитором изофермента CYP3A4), его следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, которые метаболизируеются главным образом при участии изофермента CYP3A4; некоторые химиотерапевтические препараты метаболизируются при участии изофермента CYP3A4. Слабое ингибирующее действие фосапрепитанта в дозе 150 мг на изофермент CYP3A4 может приводить к повышению концентраций этих одновременно принимаемых внутрь лекарственных препаратов.

Есть единичные данные об аллергических реакциях немедленного типа, таких как покраснение, эритема и диспноэ, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта и исчезали обычно после прекращения инфузии и проведения соответствующей терапии. Не рекомендуется возобновлять инфузию препарата пациентам, у которых отмечались подобные аллергические реакции.

Одновременное назначение фосапрепитанта перорально с варфарином может привести к клинически значимому снижению протромбинового времени (МНО). У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует

тщательно контролировать МНО в течение 2 недель, особенно через 7-10 дней после начала приема фосапрепитанта при каждом цикле химиотерапии.

Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течение 28 дней после приема фосапрепитанта. Во время лечения фосапрепитантом и в течение 1 месяца после приема фосапрепитанта следует использовать альтернативные или дополнительные методы контрацепции.

Способ применения и дозы:

Препарат Эменд В/В (фосапрепитант) применяют в 1-й день химиотерапии в виде в/в инфузии продолжительностью от 20 до 30 мин примерно за 30 мин до проведения химиотерапии. Препарат Эменд В/В следует применять в комбинации с кортикостероидами и 5-HT_3-антагонистами.

Рекомендованный режим дозирования *для предупреждения тошноты и рвоты, связанных с применением высокоэметогенной противоопухолевой химиотерапии*

	1-й день	**2-й день**	**3-й день**	**4-й день**
Эменд В/В	150 мг в/в	-	-	-
Дексаметазон*	12 мг внутрь	8 мг внутрь	8 мг 2 раза/сут внутрь	8 мг 2 раза/сут внутрь
Антагонисты 5-HT_3-рецепторов	в соответствии с режимом дозирования подходящего антагониста 5-HT_3-рецепторов	-	-	-

* Дексаметазон следует принимать за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день и утром во 2-й, 3-й и 4-й дни. Дексаметазон следует принимать вечером в 3-й и 4-й дни. Доза дексаметазона указана с учетом лекарственного взаимодействия.

Рекомендованный режим дозирования *для предупреждения тошноты и рвоты, связанных с применением умеренноэметогенной противоопухолевой химиотерапии*

	1-й день
Эменд В/В	150 мг в/в
Дексаметазон*	12 мг перорально
Антагонисты 5-HT_3-рецепторов	в соответствии с режимом дозирования подходящего антагониста 5-HT_3-рецепторов

* Дексаметазон следует принимать за 30 мин до химиотерапии в 1-й день. Доза дексаметазона выбиралась с учетом лекарственного взаимодействия.

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, а также индекса массы тела (ИМТ).

Приготовление раствора для инфузии препарата Эменд В/В 150 мг

1. Содержимое флакона необходимо растворить в 5 мл 0.9% раствора натрия хлорида (во избежание вспенивания раствор следует направлять по стенке флакона). Следует осторожно вращать флакон (не встряхивать!).

2. Полученный раствор необходимо добавить в мешок для инфузии или флакон, содержащий 145 мл 0.9% раствора натрия хлорида, для получения итогового объема 150 мл. Следует осторожно перемешать содержимое мешка или флакона. Перед введением раствор для инфузии необходимо осмотреть на наличие осадка или изменения цвета. Приготовленный раствор следует хранить при температуре до 25°C и использовать в течение 24 ч.

Все лекарственные препараты для парентерального введения следует тщательно осматривать перед применением на предмет наличия механических включений и изменения окраски во всех случаях, когда это позволяют свойства раствора и материал контейнера.

Несовместимость

Фосапрепитант несовместим с растворами, содержащими двухвалентные катионы (например, Ca, Mg), в т.ч. с

раствором Хартмана и раствором Рингера с лактатом. Препарат Эменд В/В нельзя разводить или смешивать с растворами, физическая и химическая совместимость с которыми не была доказана.

Побочное действие:

Ввиду того, что фосапрепитант метаболизируется до апрепитанта, при применении препарата возможны те же нежелательные реакции, что и для апрепитанта.

Апрепитант для применения внутрь

Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с высокоэметеогенной химиотерапией, у пациентов, получавших апрепитант в трехдневном режиме и наблюдаемыми с большей частотой, нежели при стандартной терапии, были: икота (4.6%), повышение активности АЛТ (2.8%), диспепсия (2.6%), запор (2.4%), головная боль (2%) и снижение аппетита (2%). Наиболее часто встречаемым нежелательным явлением, связанным с умеренноэметеогенной химиотерапией, у пациентов, получавших апрепитант, и отмечаемым с большей частотой, нежели при стандартной терапии, была утомляемость (1.4%).

При объединенном анализе исследований высокоэметогенной и умеренноэметогенной химиотерапии у пациентов, получавших лечение апрепитантом в трехдневном режиме, наблюдались следующие, связанные с применением препарата нежелательные явления, причем с большей частотой, чем при стандартной терапии.

Частота определялась следующим образом: часто (>1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000).

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

Со стороны системы кроветворения: нечасто - анемия, фебрильная нейтропения.

Психические нарушения: нечасто - тревожность; редко - эйфория, дезориентация.

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

Со стороны органа зрения: редко - конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко - шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - учащенное сердцебиение, приступообразные ощущения жара (приливы); редко - брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения.

Со стороны дыхательной системы: часто - икота; редко - боль в горле, чиханье, кашель, синдром постназального затекания, раздражение глотки.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диспепсия; нечасто - отрыжка, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, боль в животе, сухость во рту, метеоризм; редко - твердый стул, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, нейтропенический колит, стоматит, вздутие живота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: 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.

Общие расстройства и нарушение в месте введения: часто - утомляемость, снижение аппетита; нечасто - слабость, дискомфорт; редко - полидипсия, отеки, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, нарушение походки.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение активности АЛТ; нечасто - повышение активности АСТ, ЩФ; редко - увеличение диуреза, наличие эритроцитов в моче, гипонатриемия, уменьшение массы тела, глюкозурия, уменьшение числа нейтрофилов.

Профиль нежелательных явлений при проведении 6 циклов химиотерапии в исследованиях высокоэметогенной и умеренноэметогенной химиотерапии с применением апрепитанта был сопоставим с таковым во время первого цикла химиотерапии.

В другом исследовании с применением апрепитанта для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, было получено сообщение о серьезном нежелательном явлении - синдроме Стивенса-Джонсона.

Фосапрепитант для в/в введения

В ходе контролируемого клинического исследования у пациентов, получавших высокоэметогенную химиотерапию,

профили безопасности препарата Эменд В/В (фосапрепитант), назначаемого в 1-й день, были сопоставимы с таковыми при проведении исследований применения апрепитанта внутрь в трехдневном режиме.

Далее представлены дополнительные, клинически значимые, связанные с применением фосапрепитанта в дозе 150 мг побочные явления, и не отмеченные в описанных выше клинических исследованиях с применением апрепитанта внутрь (трехдневный режим).

Общие расстройства и нарушения вместе введения: нечасто - эритема, зуд, боль в месте введения; редко - уплотнение в месте введения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - эритема.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - повышение АД, приступообразные ощущения жара (приливы), тромбофлебиты (преимущественно, тромбофлебиты в месте введения).

Другие исследования

Было изучено однократное применение препарата Эменд (апрепитант) в дозе 40 мг для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов (не получающих химиотерапию) после проведения общей анестезии. В этих исследованиях наблюдались следующие побочные реакции, количество которых было больше, чем при применении препарата сравнения (ондансетрон): увеличение активности АЛТ, боль в верхней части живота, атипичный шум в кишечнике, дизартрия, диспноэ, гипестезия, бессонница, миоз, тошнота, нарушения чувствительности, дискомфорт в области кишечника, снижение остроты зрения, свистящее дыхание (хрип).

Были получены сообщения о 2 серьезных нежелательных явлениях при изучении применения апрепитанта в более высоких дозах для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты — 1 случай запора и 1 случай частичной кишечной непроходимости.

Одно сообщение об ангионевротическом отеке и крапивнице было получено как серьезное нежелательное явление при исследовании применения апрепитанта не для предотвращения послеоперационной или вызванной химиотерапией тошноты и рвоты.

Данные пострегистрационных исследований

В пострегистрационный период были получены сообщения 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 применением препарата.

Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, сыпь, крапивница, редко - синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

Были получены сообщения об аллергических реакциях немедленного типа, таких как покраснение, эритема и диспноэ, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта.

Передозировка:

При однократном введении добровольцам фосапрепитанта в дозе до 200 мг в/в или приеме апрепитанта внутрь в дозе до 600 мг была отмечена хорошая переносимость. У 3 из 33 добровольцев, получавших фосапрепитант в дозе 200 мг, отмечались тромбозы в месте инъекции слабой степени выраженности.

В ходе исследований, не связанных с изучением индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты, была отмечена хорошая переносимость апрепитанта при назначении в дозе 375 мг 1 раз/сут в течение 42 дней. У 33 онкологических пациентов была отмечена хорошая переносимость апрепитанта при однократном применении в дозе 375 мг в 1-й день и 250 мг 1 раз/сут со 2-го по 5-й дни.

Сообщалось о возникновении сонливости и головной боли у 1 пациента, принявшего 1440 мг апрепитанта.

Лечение: специальная информация по устранению симптомов передозировки препаратом Эменд В/В отсутствует; препарат следует отменить и обеспечить общую поддерживающую терапию и контроль состояния пациента. В связи с противорвотным действием апрепитанта лекарственные препараты, вызывающие рвоту, могут оказаться неэффективными. При передозировке апрепитанта гемодиализ неэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по применению препарата у беременных женщин и женщин в период лактации не проводилось. Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Данные о выделение препарата с грудным молоком отсутствуют. Ввиду того, что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком и в связи с риском нежелательного влияния на грудного ребенка, вопрос о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения препарата следует решать с учетом необходимости препарата для матери.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Лекарственное взаимодействие после применения фосапрепитанта наиболее вероятно происходит с препаратами, которые взаимодействуют с апрепитантом. Дальнейшая информация получена по данным исследований, выполненных с апрепитантом для приема внутрь и исследований комбинированного применения фосапрепитанта вместе с дексаметазоном, мидазоламом или дилтиаземом.

Апрепитант является субстратом, слабым или умеренным ингибитором и индуктором CYP3A4. Апрепитант также является индуктором CYP2C9. При однократном применении препарат Эменд В/В 150 мг является слабым ингибитором CYP3A4 и не вызывает индукцию CYP3A4. Предполагается, что препарат Эменд В/В 150 мг при в/в введении будет вызывать меньшую или аналогичную индукцию CYP2C9 по сравнению с апрепитантом для приема внутрь.

Влияние фосапрепитанта/апрепитанта на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Ввиду того, что апрепитант является слабым или умеренным ингибитором CYP3A4, а фосапрепитант является слабым ингибитором CYP3A4, при одновременном применении лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит при участии CYP3A4, их концентрации в плазме крови могут повышаться.

Фосапрепитант не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом или цизапридом. Ингибирование CYP3A4 под влиянием апрепитанта может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным или опасным для жизни реакциям.

Было установлено, что апрепитант индуцирует метаболизм S(-) варфарина и толбутамида, которые метаболизируются CYP2C9. Одновременное применение фосапрепитанта с этими или другими препаратами, которые также метаболизируются при участии CYP2C9 (например, с фенитоином), может привести к снижению концентрации в плазме этих препаратов.

Взаимодействие фосапрепитанта с препаратами, являющимися субстратами переносчика P-гликопротеина, маловероятно ввиду того, что в клинических исследованиях было отмечено отсутствие взаимодействия апрепитанта с дигоксином при приеме внутрь.

Антагонисты серотониновых 5-HT_3-рецепторов

В ходе клинических исследований лекарственного взаимодействия было установлено, что апрепитант при применении в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг во 2-й и 3-й дни не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики антагонистов серотониновых 5-HT_3-рецепторов — ондансетрона, гранисетрона и гидродоласетрона (активного метаболита доласетрона).

Кортикостероиды

Дексаметазон: при одновременном применении фосапрепитанта в дозе 150 мг и дексаметазона для приема внутрь в дозе 8 мг в 1-й, 2-й и 3-й дни, введение фосапрепитанта в 1-й день вызвало повышение AUC дексаметазона приблизительно в 2 раза в 1-й и 2-й дни. Стандартную дозу дексаметазона (при его пероральном применении) в сочетании с фосапрепитантом 150 мг (в/в в 1-й день) следует снизить приблизительно на 50% для достижения экспозиции дексаметазона аналогичной таковой при назначении без фосапрепитанта 150 мг в/в в 1-й день.

Метилпреднизолон: при одновременном применении апрепитанта для приема внутрь в дозе 125 мг в 1-й день и в дозе 80 мг/сут во 2-й и 3-й дни было отмечено увеличение AUC метилпреднизолона, субстрата CYP3A4, в 1.3 раза в 1-й день и в 2.5 раза в 3-й день, при в/в введении метилпреднизолона в дозе 125 мг в 1-й день и при пероральном применении в дозе 40 мг во 2-й и 3-й дни.

Химиотерапевтические препараты

В клинических исследованиях после приема апрепитанта внутрь назначались химиотерапевтические препараты, метаболизм которых главным образом или частично происходит при участии CYP3A4: этопозид, винорелбин, доцетаксел, ифосфамид, циклофосфамид, иринотекан и паклитаксел. Дозы указанных препаратов не корректировались с учетом потенциального лекарственного взаимодействия. Следует соблюдать осторожность и тщательно контролировать состояние пациента при применении химиотерапевтических препаратов, метаболизм которых главным образом или частично происходит при участии CYP3A4. В пострегистрационных исследованиях были зафиксированы случаи нейротоксичности, как возможное побочное действие ифосфамида, применямого одновременно с апрепитантом.

Доцетаксел: в отдельном исследовании фармакокинетики при пероральном применении апрепитанта (для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией) какого-либо влияния на фармакокинетику доцетаксела отмечено не было.

Винорелбин: в отдельном исследовании фармакокинетики при пероральном применении апрепитанта (для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией) какого-либо влияния на фармакокинетику винорелбина отмечено не было.

Варфарин

Апрепитант назначался здоровым добровольцам, получавшим длительную терапию варфарином, однократно в дозе 125 мг перорально в 1-й день и в дозе 80 мг/сут во 2-й и 3-й дни. Несмотря на отсутствие какого-либо влияния на AUC R(+) или S(-) варфарина в 3-й день при пероральном применении апрепитанта, отмечалось уменьшение минимальной концентрации S(-) варфарина (субстрата CYP2C9) на 34%, которое сопровождалось уменьшением протромбинового времени на 14% (МНО) через 5 дней после окончания перорального приема апрепитанта. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать протромбиновое время (МНО) в течение 2 недель при каждом цикле химиотерапии и особенно через 7-10 дней после начала применения фосапрепитанта.

Толбутамид

Апрепитант при применении внутрь в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг во 2-й и 3-й дни вызывает уменьшение AUC толбутамида (субстрат 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 трехдневного режима перорального применения апрепитанта и в 4-й, и в 8-й, и в 15-й дни.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении апрепитанта в капсулах по 100 мг 1 раз/сут в течение 14 дней и перорального контрацептива, содержащего 35 мкг этинилэстрадиола и 1 мг норэтиндрона, отмечалось уменьшение AUC этинилэстрадиола на 43% и уменьшение AUC норэтиндрона на 8%. В другом исследовании применение перорального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол и норэтиндрон, назначенного с 1-го по 21-й дни сочеталось с применением апрепитанта для приема внутрь по схеме 125 мг на 8-й день и 80 мг/сут на 9-й и 10-й дни, ондансетрона - в/в в дозе 32 мг на 8-й день и дексаметазона для приема внутрь в дозе 12 мг на 8-й день и 8 мг/сут на 9-й, 10-й, 11-й дни. В исследовании AUC этинилэстрадиола уменьшалась на 19% на 10-й день, и отмечалось снижение минимальной концентрации этинилэстрадиола на 64% с 9-го по 21-й дни. Несмотря на отсутствие влияния апрепитанта для приема внутрь на AUC норэтиндрона на 10-й день, отмечалось снижение минимальной концентрации норэтиндрона до 60% с 9-го по 21-й дни. Эффективность гормональных контрацептивов в период применения и в течение 28 дней после окончания приема фосапрепитанта может быть снижена. Во время лечения фосапрепитантом и в течение 1 мес после окончания применения фосапрепитанта следует применять альтернативные или дополнительные методы контрацепции.

Мидазолам

При одновременном применении фосапрепитанта в/в в дозе 150 мг и мидазолама однократно перорально в дозе 2 мг в 1-й день наблюдалось увеличение $AUC_{0-\infty}$ мидазолама примерно в 1.8 раз. При аналогичном режиме дозирования в 4-й день отсутствовало влияние на AUC. Фосапрепитант для в/в применения в дозе 150 мг является слабым ингибитором CYP3A4, т.к. применение его однократно в разовой дозе в 1-й день не приводило ни к ингибированию, ни к индукции CYP3A4, в отличие от результатов, полученных в 4-й день.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

Апрепитант является субстратом CYP3A4, вследствие чего одновременное применение фосапрепитанта с препаратами, которые ингибируют активность CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме крови. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать фосапрепитант в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, с кетоконазолом), но одновременное применение апрепитанта с умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, с дилтиаземом) не вызывает клинически значимых изменений концентрации апрепитанта в плазме крови. Апрепитант является субстратом CYP3A4, вследствие чего одновременное применение фосапрепитанта с препаратами, которые являются сильными индукторами CYP3A4 (например, с рифампицином), может привести к уменьшению его концентрации в плазме и к снижению эффективности.

Кетоконазол

При применении апрепитанта внутрь однократно в дозе 125 мг в 5-й день 10-дневной схемы лечения кетоконазолом (400 мг/сут), являющимся сильным ингибитором CYP3A4, AUC апрепитанта увеличилась приблизительно в 5 раз, а конечный $T_{1/2}$ апрепитанта увеличился приблизительно в 3 раза. Необходимо с осторожностью назначать фосапрепитант в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4.

Рифампицин

При назначении апрепитанта внутрь однократно в дозе 375 мг в 9-й день 14-дневной схемы лечения рифампицином, являющимся сильным индуктором CYP3A4, AUC апрепитанта уменьшилась приблизительно в 11 раз, а конечный $T_{1/2}$ апрепитанта уменьшился приблизительно в 3 раза. Одновременное применение фосапрепитанта с препаратами, которые являются сильными индукторами CYP3A4, может привести к уменьшению концентрации в плазме и к снижению эффективности.

Дополнительные данные о взаимодействии

Дилтиазем

У пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией инфузия фосапрепитанта в дозе 100 мг в течение 15 мин в комбинации с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза/сут приводила к увеличению AUC апрепитанта в 1.5 раза и увеличению AUC дилтиазема в 1.4 раза. Фармакокинетические эффекты приводили к небольшому, но клинически значимому понижению диастолического АД (понижение на 16.8 мм рт.ст. при применении фосапрепитанта и на 10.5 мм рт.ст. без фосапрепитанта) и к небольшому, но клинически значимому понижению систолического АД (понижение на 24.4 мм рт.ст. при назначении фосапрепитанта и на 18.8 мм рт.ст. без фосапрепитанта), но не вызывали клинически значимых изменений ЧСС, интервала PR по сравнению с изменением данных показателей при применении только дилтиазема. В том же исследовании апрепитант назначался 1 раз/сут в виде таблеток в дозе, сопоставимой с 230 мг препарата в капсулах, и дилтиазем в дозе 120 мг 3 раза/сут в течение 5 дней, что приводило 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 применении только дилтиазема.

Пароксетин

Одновременное применение 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 приводило к уменьшению AUC приблизительно на 25% и C_{max} приблизительно на 20% как для апрепитанта, так и для пароксетина.

Особые указания и меры предосторожности:

При применении препарата Эменд В/В в комбинации с другими противорвотными препаратами необходимо следовать инструкции по применению данных препаратов.

Согласно данным, полученным в клинических исследованиях, эффективность и безопасность апрепитанта у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов (<65 лет). Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не изучались.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования о влиянии препарата Эменд В/В на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако некоторые побочные эффекты, связанные с применением препарата Эменд В/В, могут повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению других видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

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

При нарушениях функции печени

Противопоказано применение препарата при печеночной недостаточности тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Применение в пожилом возрасте

Согласно данным, полученным в клиничесикх исследованиях, эффективность и безопасность апрепитанта у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов (<65 лет). Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказано применение препарата у пациентов возрасте до 18 лет (безопасность и эффективность применения не изучались).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C.

Приготовленный раствор следует хранить при температуре до 25°C и использовать в течение 24 ч.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Emend_VV