ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕМЕНД®

(EMEND®)

Склад:

діюча речовина: aprepitant;

1 капсула містить 80 мг або 125 мг апрепітанту;

допоміжні речовини: сахароза, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію лаурилсульфат.

Оболонка капсули – желатин, титану діоксид (Е 171).

Оболонка капсули по 125 мг містить також оксид заліза червоний (Е 172) та оксид заліза жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 80 мг: біла непрозора тверда желатинова капсула з «461» і «80 mg», надрукованими радіально чорним чорнилом;

капсули по 125 мг: непрозора тверда желатинова капсула з білим корпусом та рожевою кришечкою з «462» і «125 mg», надрукованими радіально чорним чорнилом.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм. Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту. Інші протиблювотні засоби.

Код АТХ A04A D12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Апрепітант є селективним антагоністом рецепторів нейрокініну 1 (NK_1) з високим ступенем спорідненості з речовиною Р (Р-нейропептид із сімейства тахікінінів) людини. Додаткові скринінгові дослідження показали, що апрепітант був принаймні у 3000 разів селективніший відносно рецепторів NK_1 відносно іншого ферменту, переносника іонного каналу і локалізації

рецепторів, включаючи допамінові і серотонінові рецептори, які є об’єктами для проведення терапії нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією.

Антагоністи NK_1-рецепторів унаслідок дії на центральну нервову систему гальмують блювотний рефлекс, спричинений цитотоксичними хіміотерапевтичними препаратами, такими як цисплатин. У доклінічних дослідженнях і дослідженнях позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) людини із застосуванням апрепітанту було показано, що він проникає в мозок і зв’язується з NK_1-рецепторами мозку. Дія апрепітанту на центральну нервову систему досить тривала, він пригнічує гостру та уповільнену фазу блювотного рефлексу, спричиненого цисплатином, і збільшує протиблювотну активність антагоніста $5HT_3$-рецепторів ондансетрону і кортикостероїду дексаметазону, направлену проти блювання, спричиненого цисплатином.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Середня абсолютна пероральна біодоступність апрепітанту становить 67 % для капсули 80 мг та 59 % для капсули 125 мг. Середня максимальна плазмова концентрація (C_{max}) апрепітанту досягається приблизно через 4 години (t_{max}). Пероральний прийом капсули зі стандартним сніданком, що становить приблизно 800 кКал, призводить до 40-відсоткового підвищення AUC апрепітанту. Це підвищення вважається таким, що не має клінічної значущості.

Фармакокінетика апрепітанту в межах діапазону клінічних доз має нелінійний характер. У здорових дорослих осіб молодого віку підвищення $AUC_{0-\infty}$ було на 26 % більшим, ніж пропорційне до дози, при застосуванні одноразових доз 80 мг та 125 мг після прийому їжі.

Після перорального прийому одноразової дози препарату Еменд® 125 мг у день 1-й та 80 мг один раз на добу у дні 2-й та 3-й показник $AUC_{0-24год}$ (середнє ± СВ) становить 19,6 ± 2,5 мкг × год/мл та 21,2 ± 6,3 мкг × год/мл у дні 1-й та 3-й відповідно. C_{max} становила 1,6 ± 0,36 мкг/мл та 1,4 ± 0,22 мкг/мл у дні 1-й та 3-й відповідно.

Розподіл. Апрепітант активно, в середньому на 97 %, зв’язується з білками плазми крові. Середня геометрична величина уявного об’єму розподілу при стаціонарному стані (Vd_{ss}) у людини становить майже 66 л.

Метаболізм. Апрепітант підлягає екстенсивному метаболізму. У здорових молодих добровольців апрепітант становить близько 19 % радіоактивності у плазмі крові протягом 72 годин після разового внутрішньовенного введення 100 мг [^{14}C]-фосапрепітанту (попередника апрепітанту), що вказує на наявність метаболітів у плазмі. Дванадцять метаболітів апрепітанту ідентифіковані у плазмі крові людини. Метаболізм апрепітанту відбувається насамперед шляхом окислення в морфоліновому кільці і його бокових ланцюгах, а метаболіти, які виникали у результаті цього, володіли лише слабкою активністю. Дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини показали, що більшою часткою апрепітант метаболізується CYP3A4 при незначній потенційній участі CYP1A2 та CYP2C19.

Виведення. Апрепітант не виводиться незміненим із сечею. Метаболіти виводяться з сечею та з жовчю у калові маси. Після одноразового внутрішньовенного введення дози 100 мг [^{14}C]-фосапрепітанту (попередника апрепітанту) здоровим добровольцям 57 % радіоактивності виявлялося у сечі та 45 % – у калових масах.

Плазмовий кліренс апрепітанту має дозозалежний характер, знижуючись при підвищенні дози, та становить приблизно від 60 до 72 мл/хв в межах доз терапевтичного діапазону. Кінцевий період напіввиведення знаходиться в діапазоні приблизно від 9 до 13 годин.

Фармакокінетика в окремих групах

Літній вік. Після перорального застосування апрепітанту в разовій дозі 125 мг у день 1-й і по 80 мг 1 раз на добу з дня 2-го по 5-й показник $AUC_{0-24г}$ апрепітанту був на 21 % вищим в день 1-й і на 36 % вищим на день 5-й у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) порівняно з молодшими дорослими. Показник C_{max} був на 10 % вищим в день 1-й і на 24 % вищим на день 5-й у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими дорослими. Такі відмінності не розглядаються як клінічно значущі. Немає необхідності в корекції дози препарату Еменд® для пацієнтів літнього віку.

Стать. Після перорального застосування препарату Еменд® у разовій дозі 125 мг показник C_{max} апрепітанту на 16 % вищий у жінок, ніж у чоловіків. Період напіввиведення апрепітанту на 25 % нижчий у жінок, ніж у чоловіків, а показник T_{max} досягається приблизно за однаковий час. Такі відмінності не розглядаються як клінічно значущі. Немає необхідності в корекції дози препарату Еменд® залежно від статі пацієнта.

Порушення функції печінки. Порушення функції печінки легкого ступеня (клас А за шкалою Чайлда – П'ю) не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику апрепітанту; для таких пацієнтів коригувати дозу не потрібно. Із наявних даних не можна зробити висновків щодо впливу порушення функції печінки середнього ступеня тяжкості (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) на фармакокінетику апрепітанту. Немає клінічних або фармакокінетичних даних відносно пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда – П'ю).

Порушення функції нирок. Апрепітант у разовій дозі 240 мг призначали пацієнтам з тяжкою формою порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам з термінальною стадією захворювання нирок, які потребували гемодіалізу.

У пацієнтів з тяжкою формою порушення функції нирок показник $AUC_{0-¥}$ загального апрепітанту (не зв'язаного і зв'язаного з білками) зменшився на 21 %, а C_{max} зменшився на 32 %, порівняно з показниками у здорових добровольців. У пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, яким проводився гемодіаліз, $AUC_{0-¥}$ загального апрепітанту зменшився на 42 %, а C_{max} – на 32 %. Внаслідок невеликого зниження зв'язування апрепітанту з білками плазми у зв'язку із захворюванням нирок показник AUC фармакологічно активного незв'язаного апрепітанту не змінювався значною мірою у пацієнтів з порушеннями функції нирок порівняно зі здоровими добровольцями. Гемодіаліз, який проводився через 4 або 48 годин після прийому препарату, значною мірою не впливав на фармакокінетику апрепітанту; менше 0,2 % дози виводилося з діалізатом.

Немає необхідності змінювати режим дозування препарату Еменд® для пацієнтів з порушенням функції нирок та пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, яким проводиться гемодіаліз.

Взаємозв'язок між концентрацією та ефектом

Дослідження позитронно-емісійної томографії з використанням високоспецифічної мітки NK_1-рецепторів, у яких брали участь здорові молоді чоловіки, продемонстрували, що апрепітант проникає в головний мозок і заповнює NK_1-рецептори дозозалежно, а також залежно від концентрації у плазмі крові. Концентрації апрепітанту в плазмі крові, які досягаються при триденній схемі застосування апрепітанту, забезпечують 95-відсоткове заповнення NK_1-рецепторів головного мозку.

Клінічні характеристики.

Показання.

У складі комбінованої терапії:

– профілактика гострої та відстроченої нудоти та блювання, пов'язаних з проведенням протиракової хіміотерапії на основі цисплатину з високим еметогенним ризиком у дорослих;

– профілактика нудоти та блювання, пов'язаних з використанням протиракової хіміотерапії з помірним еметогенним ризиком у дорослих.

Протипоказання.

Еменд® протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до будь-якого компонента препарату.

Еменд® не слід застосовувати одночасно з пімозидом, терфенадином, астемізолом і цизапридом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Апрепітант (125 мг/80 мг) є субстратом, помірним інгібітором та індуктором CYP3A4. Крім того, апрепітант є індуктором CYP2C9. Під час лікування препаратом Еменд® активність CYP3A4 пригнічується. Після закінчення лікування Еменд® спричиняє легку тимчасову індукцію CYP2C9, CYP3A4 та глюкуронізацію. Ймовірно, апрепітант не вступає у взаємодію з переносником Р-глікопротеїну, що підтверджує відсутність взаємодії апрепітанту з дигоксином.

Вплив апрепітанту на фармакокінетику інших активних речовин.

Пригнічення активності CYP3A4

Як помірний інгібітор CYP3A4 апрепітант (125 мг/80 мг) при супутньому застосуванні може підвищувати плазмові концентрації активних речовин, які метаболізуються через CYP3A4. Загальна експозиція субстратів CYP3A4, що приймаються перорально, може підвищуватися приблизно в 3 рази під час триденного лікування препаратом Еменд®; припускається, що вплив апрепітанту на плазмові концентрації субстратів CYP3A4, які вводяться внутрішньовенним шляхом, буде менш вираженим. Еменд® не слід застосовувати одночасно з пімозидом, терфенадином, астемізолом або цизапридом. Пригнічення активності CYP3A4 апрепітантом може призводити до підвищення плазмових концентрацій цих активних речовин, потенційно спричиняючи розвиток серйозних реакцій або реакцій, що загрожують життю. Рекомендовано

з обережністю одночасно приймати Еменд® з активними речовинами, які застосовуються перорально і метаболізуються більшою мірою через CYP3A4 та мають вузький терапевтичний діапазон, такими як циклоспорин, такролімус, сиролімус, еверолімус, алфентаніл, дієрготамін, ерготамін, фентаніл та квінідин.

Кортикостероїди

Дексаметазон. При сумісному застосуванні з препаратом Еменд® у дозах 125 мг/80 мг звичайну пероральну дозу дексаметазону слід зменшити приблизно на 50 %. Доза дексаметазону у клінічних дослідженнях профілактики нудоти та блювання, спричинених хіміотерапією (НБСХ), обиралась з урахуванням взаємодії активних речовин. Еменд® при застосуванні у дозі 125 мг сумісно з пероральним дексаметазоном у дозі 20 мг у 1-й день та Еменд® при застосуванні у дозі 80 мг сумісно з пероральним дексаметазоном у дозі 8 мг у дні з 2-го по 5-й підвищував площу під кривою «концентрація–час» (AUC) дексаметазону (субстрату CYP3A4) у 2,2 раза у дні 1-й та 5-й.

Метилпреднізолон. При сумісному прийомі з препаратом Еменд® у дозах 125 мг/80 мг звичайну внутрішньовенну дозу метилпреднізолону слід зменшити приблизно на 25 %, а звичайну пероральну дозу метилпреднізолону слід зменшити приблизно на 50 %. Еменд® при застосуванні у дозі 125 мг у день 1-й та 80 мг/добу у дні 2-й та 3-й підвищував AUC метилпреднізолону (субстрату CYP3A4) у 1,3 раза у день 1-й та у 2,5 раза у день 3-й при сумісному внутрішньовенному введенні метилпреднізолону у дозі 125 мг у день 1-й та пероральному прийомі у дозі 40 мг у дні 2-й та 3-й.

Під час тривалого лікування метилпреднізолоном AUC метилпреднізолону може знижуватись найпізніше через 2 тижні після початку застосування препарату Еменд® внаслідок активуючої дії апрепітанту на CYP3A4. Очікується, що цей ефект буде більш виражений при пероральному застосуванні метилпреднізолону.

Хіміотерапевтичні препарати

Під час фармакокінетичних досліджень Еменд® при застосуванні у дозі 125 мг у день 1-й та 80 мг/добу у дні 2-й та 3-й не впливав на фармакокінетику доцетакселу, який вводився внутрішньовенним шляхом у день 1-й, або вінорелбіну, який вводився внутрішньовенним шляхом у день 1-й або 8-й. Оскільки вплив препарату Еменд® на фармакокінетику пероральних субстратів CYP3A4 більше виражений, ніж вплив на фармакокінетику внутрішньовенних субстратів CYP3A4, взаємодію з хіміотерапевтичними препаратами, які вводяться пероральним шляхом та метаболізуються в основному або частково CYP3A4 (наприклад, етопозид, вінорелбін), не можна виключати. Рекомендовано дотримуватися обережності і проводити додатковий моніторинг у пацієнтів, які приймають препарати, що метаболізуються первинно або частково CYP3A4. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки нейротоксичності (потенційна побічна реакція іфосфаміду) при одночасному застосуванні апрепітанту та іфосфаміду.

Імуносупресанти

Під час проведення триденного курсу терапії НБСХ очікується тимчасове помірне підвищення, за яким слідує незначне зниження експозиції імуносупресантів, які метаболізуються CYP3A4 (наприклад, циклоспорин, такролімус, еверолімус та сиролімус). Зважаючи на короткий триденний курс лікування та обмежені зміни експозиції, що залежать від часу, під час триденного сумісного прийому з препаратом Еменд® знижувати дозу імуносупресантів не рекомендується.

Мідазолам

Слід враховувати потенційні ефекти підвищених плазмових концентрацій мідазоламу або інших бензодіазепінів, які метаболізуються CYP3A4 (алпразолам, тріазолам), при сумісному прийомі цих препаратів з препаратом Еменд® (125 мг/80 мг).

Еменд® підвищував AUC мідазоламу, чутливого субстрату CYP3A4, у 2,3 раза у день 1-й та у 3,3 раза у день 5-й при сумісному прийомі одноразової пероральної дози мідазоламу 2 мг у дні 1-й та 5-й під час проведення курсу лікування препаратом Еменд® у дозі 125 мг у день 1-й та у дозі 80 мг/добу у дні з 2-го по 5-й.

Під час проведення іншого дослідження з внутрішньовенним введенням мідазоламу Еменд® приймали у дозі 125 мг у день 1-й та 80 мг/добу у дні 2-й та 3-й, а мідазолам вводили внутрішньовенно у дозі 2 мг перед проведенням триденного курсу лікування препаратом Еменд® та у дні 4-й, 8-й та 15-й. Еменд® підвищував AUC мідазоламу на 25 % у день 4-й та знижував AUC мідазоламу на 19 % у день 8-й та на 4 % – у день 15-й. Вважалося, що ці ефекти не мали клінічної значущості.

Під час проведення третього дослідження з внутрішньовенним та пероральним застосуванням мідазоламу Еменд® приймали у дозі 125 мг у день 1-й та 80 мг/добу у дні 2-й та 3-й разом з ондансетроном у дозі 32 мг у день 1-й, дексаметазоном у дозі 12 мг у день 1-й та у дозі 8 мг у дні 2–4-й. Така комбінація (тобто Еменд®, ондансетрон та дексаметазон) знижувала AUC мідазоламу на 16 % у день 6-й, на 9 % у день 8-й, на 7% у день 15-й та на 17 % у день 22-й. Вважалося, що ці ефекти не мали клінічної значущості.

Було проведено додаткове дослідження з внутрішньовенним введенням мідазоламу та препарату Еменд®. Мідазолам вводився внутрішньовенно у дозі 2 мг через 1 годину після перорального прийому одноразової дози препарату Еменд® 125 мг. Плазмова AUC мідазоламу підвищувалась у 1,5 раза. Вважалося, що цей ефект не мав клінічної значущості.

Індукція

Як слабкий індуктор CYP2C9, CYP3A4 та глюкуронізації апрепітант може знижувати плазмові концентрації субстратів, що виводяться таким шляхом, впродовж 2 тижнів після початку лікування. Цей ефект може проявлятися тільки після завершення лікування препаратом Еменд®. Для субстратів CYP2C9 та CYP3A4 індукція є тимчасовою з досягненням максимального ефекту через 3–5 днів після закінчення триденного лікування препаратом Еменд®. Цей ефект зберігається впродовж декількох днів, після чого повільно слабшає і не має клінічної значущості через два тижні після закінчення лікування препаратом Еменд®. Також спостерігається слабка індукція глюкуронізації при пероральному прийомі 80 мг апрепітанту впродовж 7 днів. Інформації відносно впливу на CYP2C8 та CYP2C19 немає. Рекомендовано з обережністю застосовувати в цей період варфарин, аценокумарол, толбутамід, фенітоїн або інші активні речовини, що метаболізуються CYP2C9.

Варфарин. У пацієнтів, які отримують тривалу терапію варфарином, під час лікування препаратом Еменд® та впродовж 2 тижнів після кожного триденного курсу препарату Еменд®, який застосовується для профілактики нудоти для блювання, спричинених хіміотерапією, слід проводити пильний моніторинг протромбінового часу (МНВ). При прийомі одноразової дози 125 мг препарату Еменд® у день 1-й та 80 мг/добу у дні 2-й та 3-й здоровими добровольцями, стан яких був стабілізований постійним прийомом варфарину, впливу препарату Еменд® на плазмові AUC R( ) або S(-) варфарину, які визначались у день 3-й, не спостерігалося; однак

спостерігалося 34 % зниження мінімальної концентрації S(-) варфарину (субстрату CYP2C9), яке супроводжувалось 14 % зниженням МНВ через 5 днів після закінчення застосування препарату Еменд®.

Толбутамід. Еменд®, який приймався у дозі 125 мг у день 1-й та 80 мг/добу у дні 2-й та 3-й, знижував AUC толбутаміду (субстрату CYP2C9) на 23 % у день 4-й, на 28 % у день 8-й та на 15 % у день 15-й при пероральному прийомі одноразової дози толбутаміду 500 мг перед застосуванням 3-денного курсу препарату Еменд® та у дні 4-й, 8-й та 15-й.

Гормональні контрацептиви

Під час та протягом 28 днів після застосування препарату Еменд® ефективність гормональних контрацептивів може знижуватися. Під час лікування препаратом Еменд® та впродовж 2 місяців після останньої дози препарату Еменд® слід застосовувати альтернативні або додаткові методи контрацепції. Під час проведення клінічного дослідження застосовувалися одноразові дози пероральних контрацептивів, що містили етинілестрадіол та норетиндрон, з 1-го по 21-й день з препаратом Еменд®, який приймали в дозі 125 мг у день 8-й та 80 мг/добу у дні 9-й та 10-й з внутрішньовенним ондансетроном у дозі 32 мг у день 8-й та пероральним дексаметазоном у дозі 12 мг у день 8-й та 8 мг/добу у дні 9-й, 10-й та 11-й. З 9-го по 21-й день цього дослідження зниження мінімальних концентрацій етинілестрадіолу досягало 64 % та зниження мінімальних концентрацій норетиндрону досягало 60 %.

Антагоністи 5-HT_3. У клінічних дослідженнях взаємодій апрепітант не виявляв клінічно значущого впливу на фармакокінетику ондансетрону, гранісетрону або гідродоласетрону (активний метаболіт доласетрону).

Вплив інших препаратів на фармакокінетику апрепітанту.

Слід з обережністю застосовувати Еменд® одночасно з активними речовинами, які пригнічують активність CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон та інгібітори протеаз), оскільки очікується, що така комбінація призведе до підвищення плазмових концентрацій апрепітанту.

Слід уникати супутнього застосування препарату Еменд® з активними речовинами, які інтенсивно індукують активність CYP3A4 (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал), оскільки така комбінація призводить до зниження плазмових концентрацій апрепітанту, що може спричиняти зниження ефективності препарату Еменд®. Одночасне застосування препарату Еменд® з рослинними препаратами, що містять звіробій (Hypericum perforatum), не рекомендоване.

Кетоконазол.

При прийомі одноразової дози апрепітанту 125 мг у день 5-й 10-денного курсу лікування кетоназолом (потужний інгібітор CYP3A4) у дозі 400 мг/добу AUC апрепітанту підвищувалась приблизно у 5 разів, а середній кінцевий період напіввиведення апрепітанту підвищувався приблизно у 3 рази.

Рифампіцин.

При прийомі апрепітанту в одноразовій дозі 375 мг у день 9-й 14-денного курсу лікування рифампіцином (потужний індуктор CYP3A4) у дозі 600 мг/добу AUC апрепітанту знижувалась на 91 %, а середній кінцевий період напіввиведення знижувався на 68 %.

Дилтіазем.

У пацієнтів з помірною гіпертензією застосування апрепітанту у дозі 230 мг 1 раз на добу сумісно з дилтіаземом у дозі 120 мг 3 рази на добу протягом 5 днів підвищує AUC апрепітанту вдвічі та одночасно підвищує AUC дилтіазему в 1,7 раза. Така фармакокінетична дія не впливає на ЕКГ, частоту серцебиття або артеріальний тиск, не враховуючи зміни, спричинені дією дилтіазему, що застосовується окремо.

Пароксетин.

Сумісне застосування апрепітанту у дозі 85 мг або 170 мг з пароксетином у дозі 20 мг 1 раз на добу знижує AUC обох – апрепітанту і пароксетину – приблизно на 25 % та C_{max} приблизно на 20 %.

Особливості застосування.

Пацієнти з порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступеня. Обмежені дані стосовно пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня; немає даних стосовно пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня. Препарат Еменд® слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам.

Взаємодії, опосередковані CYP3A4.

Еменд® слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що метаболізуються переважно системою CYP3A4 та мають вузький терапевтичний діапазон, такі як циклоспорин, такролімус, сиролімус, еверолімус, алфентаніл, дієрготамін, ерготамін, фентаніл та хінідин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Крім того, слід дотримуватися особливої обережності при супутньому застосуванні з іринотеканом, оскільки така комбінація може призвести до підвищення токсичності.

Одночасне застосування препарату Еменд® із похідними алкалоїду ріжків, що є субстратами CYP3A4, може призводити до зростання концентрацій таких діючих речовин у плазмі крові. Тому рекомендовано дотримуватись обережності з причини потенційного ризику токсичної дії, пов’язаної із застосуванням ріжок.

Слід уникати супутнього застосування препарату Еменд® з активними речовинами, які інтенсивно індукують активність CYP3A4 (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал), оскільки така комбінація призводить до зниження плазмових концентрацій апрепітанту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Супутнє застосування препарату Еменд® з рослинними препаратами, що містять звіробій (Hypericum perforatum), не рекомендоване.

Слід з обережністю застосовувати Еменд® одночасно з активними речовинами, які пригнічують активність CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон та інгібітори протеаз), оскільки очікується, що така комбінація призведе до підвищення плазмових концентрацій апрепітанту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з варфарином (субстрат CYP2C9). Сумісне застосування препарату Еменд® з варфарином призводить до зменшення протромбінового часу, вираженого як

міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). У пацієнтів, які отримують постійну терапію варфарином, слід проводити пильний моніторинг МНВ під час лікування препаратом Еменд® та протягом 2 тижнів після кожного триденного курсу препаратом Еменд®, який використовується для профілактики нудоти та блювання, спричинених хіміотерапією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з гормональними контрацептивами. Під час та протягом 28 днів після застосування препарату Еменд® ефективність гормональних контрацептивів може знижуватися. Під час лікування препаратом Еменд® та впродовж 2 місяців після останньої дози препарату Еменд® слід застосовувати альтернативні додаткові негормональні методи контрацепції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини. Еменд® містить сахарозу. Тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями у вигляді непереносимості фруктози, порушення всмоктування глюкози-галактози або недостатності сахарази-ізомальтази не слід застосовувати цей лікарський препарат.

Натрій.

Цей лікарський засіб містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу, тобто можна стверджувати, що він практично «не містить натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція у чоловіків та жінок. Ефективність гормональних контрацептивів може знижуватись під час та протягом 28 днів після застосування препарату Еменд®. Під час лікування препаратом Еменд® та впродовж 2 місяців після останньої дози препарату Еменд® слід застосовувати альтернативні додаткові негормональні методи контрацепції.

Вагітність. Немає клінічних даних про застосування апрепітанту в період вагітності. Можливість репродуктивної токсичності апрепітанту повністю не встановлена, оскільки рівні експозиції, що перевищують терапевтичну експозицію у людини при застосуванні дози

125 мг/80 мг, не можуть бути досягнуті в дослідженнях на тваринах. Ці дослідження не показали прямого або непрямого шкідливого впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. Потенційний вплив нейрокінінової регуляції на репродуктивну функцію невідомий. Препарат Еменд® не слід застосовувати в період вагітності, окрім випадків явної необхідності.

Годування груддю. Апрепітант проникає в молоко лактуючих щурів. Невідомо, чи проникає препарат в грудне молоко у жінок, тому протягом лікування препаратом Еменд® годування груддю не рекомендоване.

Фертильність. Можливість впливу апрепітанту на фертильність повністю не вивчена, оскільки рівні експозиції, що перевищують терапевтичну експозицію у людини, не можуть бути досягнуті у дослідженнях на тваринах. Дослідження фертильності не продемонстрували прямого або непрямого несприятливого впливу на спаровування, фертильність, розвиток ембріона/плода, а також на кількість сперми і її рухливість.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Еменд® може незначним чином впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. Після застосування препарату можуть виникати запаморочення і підвищена втомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

Капсулу слід ковтати цілою.

Еменд® можна приймати з їжею або без їжі.

Еменд® застосовувати протягом 3 днів як частину схеми, що включає кортикостероїд і антагоніст 5-HT_3. Рекомендована доза препарату Еменд® – 125 мг перорально (п/о) за 1 годину до хіміотерапії (у 1-й день) і 80 мг 1 раз на добу вранці на 2-й і 3-й день.

Нижчезазначені схеми лікування рекомендовані для попередження нудоти та блювання, пов'язаних з еметогенною протираковою хіміотерапією.

Курс для хіміотерапії з високим еметогенним ризиком

	День 1	День 2	День 3	День 4
Еменд®	125 мг п/о	80 мг п/о	80 мг п/о	Немає
Дексаметазон	12 мг п/о	8 мг п/о	8 мг п/о	8 мг п/о
5-HT_3 антагоніст	стандартна доза 5-HT_3 антагоніста (належну дозу див. в інструкції обраного 5-HT_3 антагоніста)	Немає	Немає	Немає

Дексаметазон слід застосовувати за 30 хвилин до хіміотерапії в 1-й день і вранці з 2-го по 4-й день. Доза дексаметазону була обрана з урахуванням взаємодії препаратів.

Курс для хіміотерапії з помірним еметогенним ризиком

	День 1	День 2	День 3
Еменд®	125 мг п/о	80 мг п/о	80 мг п/о
Дексаметазон	12 мг п/о	Немає	Немає
5-HT_3 антагоніст	стандартна доза 5-HT_3 антагоніста (належну дозу див. в інструкції обраного 5-HT_3 антагоніста)	Немає	Немає

Дексаметазон слід застосовувати за 30 хвилин до хіміотерапії в 1-й день. Доза дексаметазону була обрана з урахуванням взаємодії препаратів.

Обмежені дані щодо ефективності комбінації з іншими кортикостероїдами та антагоністами 5-HT_3. Додаткову інформацію про одночасне застосування з кортикостероїдами

див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Слід ознайомитися з інструкцією антагоніста 5-HT_3, що застосовується одночасно.

Окремі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років). Немає необхідності у корекції дози для пацієнтів літнього віку.

Стать. Немає необхідності у корекції дози залежно від статі.

Пацієнти із порушенням функції нирок. Немає необхідності у корекції дози для пацієнтів з порушенням функції нирок або пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, яким проводиться гемодіаліз.

Пацієнти із порушенням функції печінки. Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня коригувати дозу не потрібно. Обмежені дані щодо застосування пацієнтам з помірним порушенням функції печінки, та відсутня інформація щодо застосування пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня. Апрепітант слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Еменд® для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні, тому препарат не рекомендовано застосовувати таким пацієнтам.

Передозування.

У разі передозування слід припинити прийом препарату Еменд® і призначити загальну підтримуючу терапію, а також забезпечити моніторинг. Через протиблювотну активність апрепітанту препарати, що спричиняють блювання, будуть неефективними. Апрепітант не видаляється шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

У пацієнтів, які лікувалися апрепітантом при проведенні хіміотерапії з високим ризиком еметогенності, найчастіше виникали такі побічні реакції, зумовлені прийомом препарату: гикавка (4,6 %), підвищення рівня АЛТ (2,8 %), диспепсія (2,6 %), запор (2,4 %), головний біль (2,0 %), зниження апетиту (2,0 %). Найпоширенішою побічною реакцією, пов’язаною з препаратом, про яку найчастіше повідомлялося під час терапії апрепітантом при проведенні хіміотерапії у пацієнтів з помірним ризиком еметогенності, була підвищена втомлюваність (1,4 %).

Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися в об’єднаному аналізі досліджень хіміотерапії з високим або помірним ступенем еметогенності з більшою частотою у пацієнтів, які отримували апрепітант, ніж у пацієнтів, які отримували стандартне лікування, а також у ході постмаркетингового застосування.

Частота визначена як: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000

до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (частоту неможливо визначити, виходячи з наявних даних).

Система орган-клас	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	кандидоз, стафілококова інфекція	рідко
Порушення системи крові та лімфатичної системи	фебрильна нейтропенія, анемія	нечасто
Порушення імунної систем	реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції.	невідомо
Порушення метаболізму та обміну речовин	зниження апетиту полідипсія	часто рідко
Порушення психіки	тривожність дезорієнтація, ейфоричний настрій	нечасто рідко
Порушення нервової системи	головний біль запаморочення, сонливість когнітивні розлади, летаргія, дисгевзія	часто нечасто рідко
Порушення органів зору	кон’юнктивіт	рідко
Порушення органів слуху та рівноваги	дзвін у вухах	рідко
Порушення серця	пальпітація брадикардія; серцево-судинні порушення	нечасто рідко
Порушення судинної системи	припливи	нечасто
Порушення респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	гикавка біль у ротоглотці, чхання, кашель, постназальний затік, подразнення гортані	часто рідко
Порушення ШКТ	запор, диспепсія відрижка, нудота*, блювання*, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, абдомінальний біль, сухість у роті, метеоризм перфорація дуоденальної виразки, стоматит, здуття живота, тверді випорожнення, нейтропенічний коліт	часто нечасто рідко
Порушення шкіри та підшкірної тканини	висип, акне реакція фоточутливості, гіпергідроз, себорея, враження шкіри, сверблячий висип, синдром Стівенса – Джонсона/ токсичний епідермальний некроліз свербіж, кропив’янка	нечасто рідко невідомо
Порушення скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	м’язова слабкість, м’язові спазми	рідко
Порушення нирок та сечовивідної системи	дизурія полакіурія	нечасто рідко
Порушення загального стану та пов’язані зі способом застосування препарату	підвищена втомлюваність астенія, нездужання набряк, дискомфорт в ділянці грудної клітки, порушення ходи	часто нечасто рідко

Обстеження	підвищення АЛТ підвищення АСТ, підвищення рівня лужної фосфатази позитивний тест сечі на еритроцити, зниження рівня натрію в крові, зменшення маси тіла, зменшення кількості нейтрофілів, наявність глюкози в сечі, посилення діурезу	часто нечасто рідко

*Нудота та блювання були параметрами ефективності протягом перших 5 днів пост-хіміотерапевтичного лікування та враховувались як побічні реакції тільки після цього періоду.

Характер побічних реакцій, які виникали при багаторазових циклах (до 6 циклів) хіміотерапії, був подібним до того, що спостерігався в 1 циклі.

У додатковому активно контрольованому клінічному дослідженні у 1169 пацієнтів, які отримували апрепітант і хіміотерапію з високим ступенем еметогенності, профіль побічних реакцій був загалом аналогічним профілю, що спостерігався в інших дослідженнях хіміотерапії з високим ступенем еметогенності при застосуванні апрепітанту.

Не- НБСХ дослідження

Додаткові побічні реакції спостерігалися у пацієнтів, які отримували разову дозу 40 мг апрепітанту для лікування післяопераційної нудоти і блювання, з більшою частотою, ніж при застосуванні ондансетрону: біль у верхній частині живота, патологічні шуми в кишечнику, запор*, дизартрія, диспное, гіпестезія, безсоння, міоз, нудота, сенсорні порушення, дискомфорт у шлунку, часткова кишкова непрохідність*, зниження гостроти зору, хрипи.

* Повідомлялося у пацієнтів, які приймали апрепітант у високих дозах.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від вологи місці при температурі не вище 30 ºС в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Комбі-упаковка по 3 капсули; по 1 капсулі по 125 мг 2 капсули по 80 мг у блістерах у картонній обгортці; по 1 картонній обгортці в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди.