

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апрепитант Полисан, 80 мг и 125 мг, набор капсул.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апрепитант.

Апрепитант Полисан, 80 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 80 мг апрепитанта.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахараза (см. раздел 4.4).

Апрепитант Полисан, 125 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 125 мг апрепитанта.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахараза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор капсул.

Апрепитант Полисан, 80 мг, капсулы

Продолговатые твердые капсулы.

Размер 1. Крышечка и корпус непрозрачные белого цвета. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

Апрепитант Полисан, 125 мг, капсулы

Продолговатые твердые капсулы.

Размер 1. Крышечка – непрозрачная розового цвета, корпус – непрозрачный белого цвета. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

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

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Апрепитант Полисан 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 Полисан.

Рекомендуемая доза препарата Апрепитант Полисан 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.

**Высокоэметогенная химиотерапия:**

|  | День 1   | День 2               | День 3               | День 4              |
|--|--|----------------------|----------------------|---------------------|
| Апрепитант Полисан                       | 125 мг внутрь за 1 час до начала химиотерапии                          | 80 мг внутрь (утром) | 80 мг внутрь (утром) | —                   |
| Дексаметазон                             | 12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии                          | 8 мг внутрь (утром)  | 8 мг внутрь (утром)  | 8 мг внутрь (утром) |
| Антагонисты 5-НТ <sub>3</sub> рецепторов | См. инструкцию по применению антагонистов 5-НТ <sub>3</sub> рецепторов | —                    | —                    | —                   |

**Умеренно эметогенная химиотерапия:**

|  | День 1   | День 2               | День 3               |
|--|--|----------------------|----------------------|
| Апрепитант Полисан                       | 125 мг внутрь за 1 час до начала химиотерапии                          | 80 мг внутрь (утром) | 80 мг внутрь (утром) |
| Дексаметазон                             | 12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии                          | —                    | —                    |
| Антагонисты 5-НТ <sub>3</sub> рецепторов | См. инструкцию по применению антагонистов 5-НТ <sub>3</sub> рецепторов | —                    | —                    |

Особые группы пациентов

Коррекции дозы у пожилых пациентов или в зависимости от пола, расовой принадлежности, индекса массы тела не требуется.

*Лица пожилого возраста*

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

*Пациенты с почечной недостаточностью*

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.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

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.

#### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Апрепитант Полисан у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Капсулы препарата Апрепитант Полисан принимают вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к апрепитанту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Препарат Апрепитант Полисан 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. раздел 4.5). Также совместное применение с иринотеканом должно быть проведено с особой осторожностью ввиду возможного увеличения токсичности.

Одновременное применение препарата Апрепитант Полисан с варфарином может привести к клинически значимому снижению международного нормализованного отношения (МНО) протромбинового времени. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать МНО во время лечения препаратом Апрепитант Полисан и в течение 14 дней, в особенности через 7–10 дней, после начала 3-х дневной схемы препарата Апрепитант Полисан при каждом цикле химиотерапии.

Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течение 28 дней после лечения препаратом Апрепитант Полисан. Во время лечения препаратом Апрепитант Полисан и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Апрепитант Полисан следует использовать альтернативные методы контрацепции.

#### Вспомогательные вещества

Препарат Апрепитант Полисан содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать данный лекарственный препарат.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

СУР3А4, может повышать концентрацию в плазме пероральных лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит под действием изофермента СУР3А4. В меньшей мере апрепитант может повышать концентрацию в плазме принимаемых одновременно внутривенных лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит под действием изофермента СУР3А4.

Препарат Апрепитант Полисан не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом. Ингибирование изофермента СУР3А4 апрепитантом может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным и опасным для жизни явлениям.

Препарат Апрепитант Полисан необходимо применять с осторожностью пациентам, получающим сопутствующую терапию препаратами, метаболизирующимися главным образом через изофермент СУР3А4 и имеющими узкий терапевтический диапазон, такими как циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, алфентанил, диэрготамин, эрготамин, фентанил и хинидин (см. раздел 4.4).

Апрепитант индуцирует метаболизм варфарина и толбутамида. Одновременное применение препарата Апрепитант Полисан с этими или другими препаратами, которые метаболизируются изоферментом СУР2С9 (например, фенитоин), может привести к снижению их концентрации в плазме. Не отмечено влияния апрепитанта на площадь под кривой «концентрация – время» 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 апрепитанта. У пациентов, получающих терапию варфарином в течение длительного периода времени, следует тщательно мониторировать МНО в течение 2 недель, и особенно на 7–10 дни после начала приема препарата Апрепитант Полисан по 3-дневной схеме, во время каждого цикла химиотерапии. Апрепитант уменьшает площадь под кривой «концентрация – время» толбутамида, являющегося субстратом изофермента СУР2С9, 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 апрепитантом в день 4, 8 и 15.

#### *Антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>*

Взаимодействие апрепитанта с препаратами, являющимися субстратами переносчика Р-гликопротеина, маловероятно вследствие отсутствия взаимодействия апрепитанта с дигоксином. Апрепитант не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику антагонистов 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов: ондансетрона, гранисетрона и гидродоласетрона (активного метаболита доласетрона).

#### *Глюкокортикостероиды*

При одновременном приеме апрепитанта и глюкокортикостероидов отмечено увеличение площади под кривой «концентрация – время» 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 апрепитанта вместе с химиотерапевтическими препаратами, метаболизм которых главным образом или частично происходит при участии изофермента СУР3А4 (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 апрепитанта может быть снижена. Во время лечения препаратом Апрепитант Полисан и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Апрепитант Полисан следует применять альтернативные или резервные методы контрацепции.

#### *Мидазолам*

При одновременном пероральном приеме мидазолама и апрепитанта отмечено увеличение площади под кривой «концентрация – время» 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 Полисан.

#### Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

Одновременный прием апрепитанта с препаратами, которые ингибируют активность изофермента CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать препарат Апрепитант Полисан в комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом). Однако одновременный прием апрепитанта 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 апрепитанта 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 Полисан. 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 площади под кривой «концентрация – время» апрепитанта в 2 раза и одновременному увеличению площади под кривой «концентрация – время» дилтиазема в 1,7 раза. Эти фармакокинетические эффекты не приводили к клинически значимым изменениям 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 площади под кривой «концентрация – время» приблизительно на 25 % и  $C_{max}$

приблизительно на 20 % как для апрепитанта, так и для пароксетина.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Контрацепция у мужчин и женщин

Эффективность гормональных контрацептивов в период приема и в течение 28 дней после окончания приема апрепитанта может быть снижена. Во время лечения препаратом Апрепитант Полисан и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата Апрепитант Полисан следует применять альтернативные или резервные методы контрацепции.

##### Беременность

Не было проведено контролируемых исследований по применению препарата у беременных женщин. Препарат не рекомендуется применять во время беременности.

##### Лактация

Сведения о проникновении апрепитанта (метаболитов) в грудное молоко человека отсутствуют. Ввиду того, что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком и в связи с риском нежелательных явлений у грудного ребенка, при проведении терапии грудное вскармливание необходимо прекратить.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Исследований о влиянии препарата Апрепитант Полисан на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. 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 управления транспортными средствами и работы с механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Безопасность апрепитанта оценивалась приблизительно у 6500 пациентов.

##### *Профилактика тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией*

##### Высокоэметогенная терапия

В клиническом исследовании принимали участие 544 пациента, получавших высокоэметогенную терапию и апрепитант в первом цикле. 413 пациентов из данной группы продолжили терапию (максимальное число курсов химиотерапии – 6). Трехдневный режим приема апрепитанта 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 высокоэметогенной 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 снижение аппетита (2,0 %).

В дополнительном клиническом исследовании у 1169 пациентов, получавших различные

виды высокоэметогенной 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 %).

#### Резюме нежелательных реакций

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

Для оценки частоты встречаемости нежелательных реакций использованы следующие критерии:

очень часто ( $\geq 1/10$ ),

часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ),

нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ),

редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ),

очень редко ( $< 1/10000$ ),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

#### *Инфекции и инвазии*

Редко: кандидоз, стафилококковая инфекция.

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Нечасто: анемия, фебрильная нейтропения.

#### *Нарушения метаболизма и питания*

Часто: снижение аппетита.

Редко: полидипсия.

#### *Психические нарушения*

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 и лабиринта*

Редко: шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца*

Нечасто: учащенное сердцебиение.

Редко: брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения.

*Нарушения со стороны сосудов*

Нечасто: приступообразные ощущения жара («приливы»).

*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 желудочно-кишечного тракта*

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 подкожных тканей*

Нечасто: сыпь, акне.

Редко: фотосенсибилизация, повышенная потливость, себорея, повышение жирности кожи, зудящая сыпь.

*Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани*

Редко: мышечные спазмы, мышечная слабость.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Нечасто: дизурия.

Редко: поллакиурия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Часто: утомляемость.

Нечасто: астения, недомогание.

Редко: отеки, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, нарушение походки.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы.

Нечасто: повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы.

Редко: увеличение диуреза, эритроцитурия, гипонатриемия, снижение массы тела, глюкозурия, нейтропения.

Профиль нежелательных явлений у пациентов, получающих высокоэметогенную 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.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Частота неизвестна: зуд, сыпь, крапивница.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

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.

### Лечение

В случае передозировки дальнейшую терапию препаратом Апрепитант Полисан 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.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства, другие противорвотные средства.

Код АТХ: А04АD12

### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Апрепитант – это селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокина 1 ( $NK_1$ ) субстанции Р. Избирательность связывания апрепитанта с  $NK_1$  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, связанных с химиотерапией.

В доклинических исследованиях было показано, что антагонисты  $NK_1$  рецепторов предупреждают развитие рвоты, вызванной химиотерапевтическими препаратами (например, цисплатином), за счет центрального механизма действия. Апрепитант проникает в головной мозг и связывается с мозговыми  $NK_1$  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.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

Средняя абсолютная биодоступность при пероральном приеме апрепитанта составляет приблизительно 60–65 %, а средняя максимальная концентрация апрепитанта в плазме ( $C_{max}$ ) наблюдается приблизительно через 4 часа ( $T_{max}$ ) после приема препарата. Прием капсулы одновременно с приемом пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность апрепитанта.

Фармакокинетика апрепитанта в диапазоне клинических доз является нелинейной.

После перорального приема апрепитанта 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» на протяжении 24 часов составляла приблизительно 19,5 мкг х час/мл в 1-й день и 20,1 мкг х час/мл на 3-й день.  $C_{max}$  составила 1,5 мкг/мл и 1,4 мкг/мл в 1-й и 3-й дни соответственно и достигалась приблизительно через 4 часа ( $T_{max}$ ) после приема препарата.

### Распределение

Апрепитант связывается с белками плазмы более чем на 95 %. Равновесный объем распределения (среднее геометрическое  $V_{d_{ss}}$ ) у человека составляет приблизительно 66 л. Апрепитант проникает через плаценту у крыс и гематоэнцефалический барьер у крыс и хорьков.

У человека апрепитант проникает через гематоэнцефалический барьер (см. раздел 5.1).

### Биотрансформация

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

### Элиминация

Апрепитант элиминируется главным образом в виде метаболитов через кишечник (86 %) и почками (5 %). Кажущийся плазменный клиренс апрепитанта составляет приблизительно от 60 до 84 мл/мин. Кажущийся конечный период полувыведения составляет приблизительно от

9 до 13 часов.

### Особые группы пациентов

#### *Пол*

Коррекции доз препарата Апрепитант Полисан в зависимости от пола не требуется. После однократного перорального приема апрепитанта площадь под кривой «концентрация – время» ( $AUC_{0-24\text{ ч}}$ ) и  $C_{\max}$  препарата у женщин были на 9 % и 17 % соответственно выше, чем у мужчин. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) апрепитанта у женщин был приблизительно 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 фармакокинетике препарата признаны клинически незначимыми.

#### *Раса*

Коррекции дозы препарата Апрепитант Полисан в зависимости от расы не требуется.

#### *Индекс массы тела (ИМТ)*

ИМТ не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

#### *Лица пожилого возраста*

Коррекции дозы препарата Апрепитант Полисан у пожилых пациентов не требуется. После перорального приема разовой дозы 125 мг апрепитанта в 1-й день и 80 мг 1 раз в день во 2-й и 5-й дни площадь под кривой «концентрация – время» на протяжении 24 часов у пожилых лиц ( $\geq 65$  лет) была на 21 % больше в 1-й день и на 36 % больше на 5-й день, чем у лиц младше 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.

#### *Печеночная недостаточность*

Коррекции доз препарата Апрепитант Полисан у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не требуется. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после приема разовой дозы 125 мг апрепитанта в 1-й день и 80 мг в день во 2-й и 3-й дни площадь под кривой «концентрация – время» на протяжении 24 часов была на 11 % меньше в 1-й день и на 36 % ниже 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) площадь под кривой «концентрация – время» апрепитанта на протяжении 24 часов 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 Апрепитант Полисан у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности ( $>9$  баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

#### *Почечная недостаточность*

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

Пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе, получали апрепитант однократно в дозе 240 мг.

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности площадь под кривой «концентрация – время» 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 добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности,

находящихся на гемодиализе, площадь под кривой «концентрация – время» 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 площадь под кривой «концентрация – время» фармакологически активного несвязанного апрепитанта 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.

### Дети

Фармакокинетика препарата Апрепитант Полисан у пациентов в возрасте младше 18 лет не изучалась.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Апрепитант Полисан, 80 мг, капсулы

##### *Содержимое капсулы:*

гипролоза

натрия лаурилсульфат

целлюлоза микрокристаллическая (сферы)

сахароза

натрия лаурилсульфат (микронизированный)

##### *Корпус/крышечка:*

титана диоксид (E171)

желатин.

#### Апрепитант Полисан, 125 мг, капсулы

##### *Содержимое капсулы:*

гипролоза

натрия лаурилсульфат

целлюлоза микрокристаллическая (сферы)

сахароза

натрия лаурилсульфат (микронизированный)

##### *Корпус:*

титана диоксид (E171)

желатин

##### *Крышечка:*

титана диоксид (E171)

желатин

краситель железа оксид красный (E172)

краситель железа оксид желтый (E172).

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

## **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 2 капсулы 80 мг в контурной ячейковой упаковке из комбинированной фольги, состоящей из слоев ориентированного полиамида, алюминия и поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 1 капсуле 125 мг в контурной ячейковой упаковке из комбинированной фольги, состоящей из слоев ориентированного полиамида, алюминия и поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке, содержащей 1 капсулу 125 мг, и по 1 контурной ячейковой упаковке, содержащей 2 капсулы по 80 мг, в картонной обложке. По 1 картонной обложке вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

## **6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»

(ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)

Адрес: 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А

Тел.: +7 (812) 448-22-22

Адрес электронной почты: info@polysan.ru

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»

(ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)

Адрес: 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А.

Тел.: +7 (812) 448-22-22

Адрес электронной почты: [safety@polysan.ru](mailto:safety@polysan.ru)

## **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Апрепитант Полисан доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).