Инструкция по применению
Рапамун Таблетки покрытые оболочкой 1 мг 100 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Сиролимус
Количество в упаковке: 100
Дозировка действующего вещества: 1 мг

Описание

Таблетки треугольной формы белого цвета, покрытые оболочкой, с маркировкой красного цвета «RAPAMUNE 1 mg».

Действующее вещество

Сиролимус

Состав

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит: Плацебо-ядро таблетки спрессованное: лактозы моногидрат – 86,4 мг, макрогол-8000 – 28,8 мг, магния стеарат – 0,600 мг, тальк – 4,20 мг, Слой шеллака:макрогол-20000 – 0,300 мг, глицерил моноолеат (60 %) – 0,150 мг, глазурь фармацевтическая (шеллака раствор № 4) – 5,62 мг (в пересчете на сухое вещество – 1,956 мг), кальция сульфат – 10,7 мг, Слой инертного наполнителя:целлюлоза микрокристаллическая – 7,32 мг, сахароза – 97,6 мг, титана диоксид – 0,100 мг, Слой активного наполнителя:сиролимуса наносистема дисперсная 150 мг/г (сиролимус 100 % (активное вещество) – 1,02 мг, полоксамер-188 – 0,51 мг, сахароза – 99,20 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 0,714 мг, повидон-К29-32 – 0,510 мг, альфа-токоферола ацетат – 0,051 мг, Оболочка окрашенная:сахароза – 19,0 мг, титана диоксид – 0,923 мг, повидон-К29-32 – 0,077 мг, Полировка:воск карнаубский – 0,079 мг, Маркировка:чернила красные – опакод S-1-15095 [шеллака раствор ~ 45 % (содержит 20 % сложных эфиров) в этаноле, краситель железа оксид красный (Е172), изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, симетикон] – 0,200 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Большая часть информации, изложенной в данном разделе, получена из опыта использования раствора для приема внутрь. Информация, относящаяся непосредственно к лекарственной форме в виде таблеток, покрытых оболочкой, расположена в части «Таблетки». Раствор для приема внутрь После приема внутрь сиролимус быстро всасывается, при этом максимальная концентрация (Cmax) достигается приблизительно через один час после однократного приема здоровыми добровольцами, и приблизительно через два часа после повторного приема пациентами в стабильном клиническом состоянии после аллогенной трансплантации почки. Системная биодоступность сиролимуса при одновременном приеме с циклоспорином составляет приблизительно 14 %. При последующем приеме средняя концентрация сиролимуса в крови увеличивается приблизительно в 3 раза. Период полувыведения (t1/2) при повторном пероральном приеме препарата больными в стабильном клиническом состоянии после пересадки почки составил 62 ± 16 часов, а средние равновесные концентрации достигались через 5 - 7 дней. Коэффициент, отражающий соотношение концентрации в крови к концентрации в плазме (К/П), равняется 36. Это свидетельствует о том, что сиролимус в значительной степени накапливается в форменных элементах крови. Сиролимус является субстратом как для

изофермента системы цитохрома P450 IIIA4 (CYP3A4), так и для P-гликопротеина (P-gp). Сиролимус подвергается экстенсивному метаболизму посредством O-деметилирования и/или гидроксилирования. В крови определяются семь основных метаболитов, включая гидроксил-, диметил-, и гидроксидиметил-производные. Тем не менее, в крови человека сиролимус является основным компонентом препарата, который более чем на 90 % определяет иммунодепрессивное действие препарата Рапамун®. После однократного приема [14C]-сиролимуса здоровыми добровольцами основная часть (91,1 %) препарата, меченного радиоизотопом, экскретировалась через кишечник, и лишь небольшая часть (2,2 %) через почки. У находящихся на диализе детей (со снижением скорости клубочковой фильтрации на 30-50 %) 5-11 лет и 12-18 лет было отмечено, что среднее, нормализованное по массе тела, отношение клиренса к фильтрации (CL/F) выше в младшей возрастной группе (580 мл/час/кг), по сравнению со старшей возрастной группой (450 мл/час/кг), тогда как у взрослых соответствующее значение составляет 287 мл/час/кг. В пределах каждой возрастной группы отмечается изменчивость данного показателя в широких пределах. У пациентов с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести (класс A или B по классификации Чайлд-Пью) средние значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и t1/2 сиролимуса были повышены, соответственно, на 61 и 43 %, а среднее значение CL/F снижено на 33 % по сравнению со здоровыми испытуемыми. У пациентов с выраженным нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью) средние значения AUC и t1/2 сиролимуса были повышены, соответственно, на 210 % и 170 %, а среднее значение CL/F снижено на 67 % по сравнению со здоровыми испытуемыми. Более длительный t1/2 сиролимуса в результате нарушения функции печени приводил к замедлению достижения его равновесного состояния в организме. В группе пациентов с различной функцией почек – от нормальной до полностью отсутствующей (пациенты на гемодиализе) фармакокинетические параметры сиролимуса были сходными. Клинические исследования сиролимуса не включали достаточное количество пациентов в возрасте старше 65 лет, поэтому невозможно оценить имеется ли разница в ответе на прием препарата у пожилых пациентов и пациентов молодого возраста. Таблетки У здоровых добровольцев средняя величина биодоступности сиролимуса после применения однократной дозы в форме таблеток приблизительно на 27 % выше соответствующего показателя после приема раствора, средняя Cmax на 35 % ниже, а среднее время достижения максимальной концентрации (tmax) – на 82 % выше. После достижения равновесного состояния сиролимуса у реципиентов почечных трансплантатов различие в биодоступности было менее выраженным. В рандомизированном исследовании с участием 477 пациентов была продемонстрирована терапевтическая эквивалентность двух лекарственных форм. При переводе пациентов с раствора для приема внутрь на таблетки рекомендуется

применять прежнюю дозу и контролировать минимальную концентрацию сиролимуса в крови через 1 - 2 недели, чтобы убедиться, что она остается в рекомендуемых пределах. У 24 здоровых добровольцев, получавших под наблюдением таблетки препарата Рапамун® вместе с пищей с высоким содержанием жира, отмечалось повышение Cmax, tmax и AUC, соответственно, на 65, 32 и 23 %. Чтобы минимизировать колебания, таблетки препарата Рапамун® следует принимать всегда либо вместе с пищей, либо без пищи. Не следует употреблять грейпфрутовый сок, который влияет на метаболизм сиролимуса опосредованный изоферментом CYP3A4. Концентрация сиролимуса при приеме препарата Рапамун® в виде таблеток однократно пропорциональна дозе в диапазоне от 5 до 40 мг. Начальная терапия (в течение 2 - 3 месяцев после трансплантации): у большинства пациентов, у которых лечение препаратом Рапамун® в виде таблеток начинают с насыщающей дозы (6 мг) с последующим переходом на поддерживающую дозу 2 мг один раз в сутки, минимальные концентрации сиролимуса в крови быстро достигают равновесных концентраций, соответствующих заданному интервалу (от 4 до 12 нг/мл по данным хроматографического анализа). По данным мониторинга всех пациентов в период получения циклоспорина в качестве сопутствующей терапии, средняя концентрация сиролимуса в крови (хроматографический метод), составляла 8,6±3,0 нг/мл при величине суточной дозы 2,1±0,70 мг. Поддерживающая терапия: через 3-12 месяцев после отмены циклоспорина показатели минимальной концентрации сиролимуса в крови (хроматографический метод) составляли 19±4,1 нг/мл на фоне приема суточных доз 8,2±4,2 мг. Таким образом, доза сиролимуса была приблизительно в 4 раза выше расчетной.

Показания

Рапамун® предназначен для профилактики отторжения трансплантата у взрослых пациентов с низким или умеренным иммунологическим риском после трансплантации почки. Рекомендуется применять Рапамун® изначально в комбинации с глюкокортикостероидами и микроэмульсией циклоспорина в течение первых 2-3 месяцев после трансплантации. Терапия препаратом Рапамун® может быть продолжена в виде поддерживающей терапии совместно с глюкокортикостероидами только, если циклоспорин будет постепенно отменен.

Способ применения и дозы

Рапамун® предназначен только для приема внутрь. Не рекомендуется нарушать целостность таблеток перед их проглатыванием в связи с тем, что биодоступность препарата после раздавливания, разжевывания или разламывания таблеток не изучалась. Пациенты, не способные принимать препарат Рапамун® в виде таблеток,

должны получать его в виде раствора для приема внутрь. Рапамун® нужно постоянно принимать либо одновременно с приемом пищи, либо между приемами пищи. Терапия должна проводиться в специально оборудованном месте и под наблюдением врача-трансплантолога. Рекомендуется принимать препарат Рапамун® через 4 часа после приема микроэмульсии циклоспорина. Взрослые Начальная терапия (в течение 2-3 месяцев после трансплантации): при обычном режиме приема, как можно скорее после трансплантации, внутрь однократно применяют ударную дозу препарата Рапамун®, равную 6 мг, с последующим применением дозы в 2 мг один раз в день. Впоследствии дозу препарата Рапамун® подбирают индивидуально таким образом, чтобы минимальные концентрации в крови составляли от 4 до 12 нг/мл (хроматографический метод). Лечение препаратом Рапамун® продолжают на фоне одновременного постепенного снижения дозы глюкокортикостероидов и микроэмульсии циклоспорина. В течение первых 2-3 месяцев после трансплантации минимальные концентрации циклоспорина рекомендуется поддерживать в пределах 150-400 нг/мл (иммунный метод определения концентрации). Поддерживающая терапия: через 4-8 недель после начала лечения циклоспорином его дозу следует постепенно снижать вплоть до полной отмены препарата, а дозу препарата Рапамун® подбирать таким образом, чтобы минимальные концентрации в крови составляли от 12 до 20 нг/мл (хроматографический метод). Рапамун® следует принимать вместе с глюкокортикостероидами. Пациентам, у которых отмена циклоспорина оказалась неудачной либо невозможна, длительность совместной терапии циклоспорином и препаратом Рапамун® не должна составлять более 3 месяцев. В клинически оправданных ситуациях таким пациентам следует отменить Рапамун® и назначить альтернативный режим иммунодепрессии. Отмена циклоспорина не изучалась у пациентов с острым отторжением трансплантата III степени по классификации Bnaff 93 или у пациентов с сосудистым отторжением развившихся до отмены циклоспорина. Также отмена циклоспорина не изучалась у пациентов, находящихся на диализе или у которых креатинин плазмы крови > 4,5 мг/дл, пациентов негроидной расы, при повторной трансплантации почки, при трансплантации нескольких органов или у пациентов с высоким титром панель-реактивных антител.анных для применения сиролимуса у пациентов негроидной расы недостаточно. Пожилые пациенты (старше 65 лет): Опыт применения препарата Рапамун® у пациентов старше 65 лет недостаточен, чтобы определить, существуют ли различия в ответе на терапию между пациентами данной возрастной группы и более молодыми. У 35 пациентов старше 65 лет после пересадки почки минимальные концентрации сиролимуса не отличались от соответствующих концентраций у 822 пациентов от 18 до 65 лет. Результаты, полученные при применении препарата Рапамун®внутрь у 12 пациентов в возрасте старше 65 лет после трансплантации почек, также соответствовали результатам, полученным для взрослых пациентов (n=167) в возрасте от 18 до 65 лет. Применение

у пациентов с нарушениями функций почек: нет необходимости в изменении дозы у пациентов с нарушениями функции почек. Применение у пациентов с нарушениями функций печени: при тяжелой печеночной недостаточности поддерживающую дозу препарата Рапамун®рекомендуется уменьшить примерно в два раза в связи с замедленным клиренсом препарата. Ударную дозу изменять не следует. После изменения дозы или приема ударной дозы препарата Рапамун® у больных тяжелой печеночной недостаточностью, в связи с замедлением достижения равновесного состояния контроль концентрации препарата в крови необходимо проводить каждые 5-7 дней до тех пор, пока 3 последовательные определения концентрации сиролимуса не подтвердят достижения стабильного уровня. Мониторинг терапевтической концентрации лекарственного средства: у большинства пациентов, получавших 2 мг препарата Рапамун®через 4 часа после циклоспорина, минимальные концентрации сиролимуса в крови соответствовали заданному интервалу от 4 до 12 нг /мл (по данным хроматографического анализа). Оптимальная терапия требует мониторинга терапевтической концентрации лекарственного средства у всех пациентов. Концентрацию сиролимуса в крови необходимо контролировать особенно тщательно у следующих групп пациентов: (1) пациенты с нарушением функции печени, (2) в период одновременного применения индукторов или ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-gp, а также после окончания их приема (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), и/или (3) в случае резкого снижения дозы или отмены циклоспорина, поскольку для этих групп пациентов с наибольшей вероятностью потребуется коррекция дозы. Для того чтобы минимизировать колебания концентрации сиролимуса, Рапамун® следует принимать через постоянные интервалы времени по отношению к циклоспорину, а именно через 4 часа после приема циклоспорина. В оптимальном случае подбор дозы Рапамуна® должен быть основан на более, чем однократном измерении минимальной концентрации, выполненном не ранее, чем через 5 дней после последнего изменения дозы. После начала лечения раствором препарата Рапамун® пациент может продолжить терапию препаратом Рапамун® в таблетках при точном сохранении дозы. После перевода пациента на другую лекарственную форму или другой режим дозирования рекомендуется измерять минимальную концентрацию сиролимуса в течение 1- 2 недель. После отмены циклоспорина рекомендуется поддерживать минимальную концентрацию сиролимуса в крови на уровне 12-20 нг/мл (хроматографический метод). Циклоспорин ингибирует метаболизм сиролимуса, поэтому если доза препарата Рапамун® не будет увеличена, концентрации сиролимуса после отмены циклоспорина снизятся. В среднем, доза препарата Рапамун® должна быть в 4 раза выше с учетом отсутствия фармакокинетического взаимодействия (2-кратное повышение) и повышенной потребности в иммунодепрессии в отсутствие циклоспорина (2-кратное повышение). Скорость

повышения дозы препарата Рапамун® должна соответствовать скорости выведения циклоспорина после его отмены. При необходимости коррекции дозы при поддерживающей терапии (после отмены циклоспорина), ее можно провести у большинства пациентов по следующей формуле: новая доза препарата Рапамун® = текущая доза х (желаемая концентрация/текущая концентрация). Ударную дозу следует применять в дополнение к поддерживающей дозе, если требуется значительно увеличить минимальную концентрацию сиролимуса: ударная доза препарата Рапамун® = 3 х (новая поддерживающая доза - текущая поддерживающая доза). Максимальная дневная доза препарата Рапамун® не должна превышать 40 мг. Если рассчитанная дневная доза превышает 40 мг из-за ударной дозы, ударную дозу следует принимать дольше 2 дней. Определение минимальной концентрации сиролимуса следует осуществлять, по крайней мере, через 3-4 дня после применения ударной дозы. Расчет 24-часовой минимальной концентрации сиролимуса основан на результатах хроматографических методов. Для измерения концентраций сиролимуса в крови использовали различные подходы. В настоящее время концентрации сиролимуса в крови измеряются как хроматографическими, так и иммуноферментными методами. Величины концентраций, полученные этими методами, не взаимозаменяемы. Используя иммуноферментные системы, следует всегда следовать рекомендациям производителя, чтобы скоррелировать полученные значения с таковыми, полученными стандартными хроматографическими методами. Все концентрации сиролимуса, приведенные в данном документе, были измерены методами хроматографии или пересчитаны в соответствующие эквивалентные величины. Для определения желаемой минимальной концентрации сиролимуса следует проводить корректировку в соответствии с используемыми методами. Мониторинг терапевтических концентраций лекарственного средства не должен являться единственным ориентиром при подборе дозы сиролимуса. Особое внимание следует уделять клиническим симптомам, результатам гистологического исследования и лабораторным данным.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к сиролимусу, его производным или другим компонентам препарата. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы. Детский возраст до 18 лет (недостаточно опыта применения, имеются только ограниченные данные, см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение при беременности и кормлении грудью

Данные о применении препарата Рапамун® у беременных женщин отсутствуют. В период беременности Рапамун® следует применять лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Эффективную контрацепцию необходимо начинать до лечения препаратом Рапамун® и продолжать в период лечения, а также в течение 12 недель после его окончания. Нет данных о поступлении сиролимуса в грудное молоко. Учитывая потенциальный риск для ребенка, во время лечения препаратом Рапамун®грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Из побочных явлений наиболее часто (у > 10 % пациентов) встречались: тромбоцитопения, анемия, пирексия, повышение артериального давления, гипокалиемия, гипофосфатемия, инфекции мочевыводящего тракта, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, боль в животе, лимфоцеле, периферические отеки, артралгия, акне, боль различной локализации, запор, диарея, тошнота, головная боль и повышение концентрации креатинина в плазме крови и лактатдегидрогеназы. Частота проявления любого побочного эффекта может повышаться при увеличении минимальной концентрации сиролимуса в крови. В приведенной ниже таблице указаны побочные явления, выявленные в ходе клинических исследований, а также зарегистрированные после выхода препарата на рынок. Перечисленные побочные явления классифицированы в соответствии с органной принадлежностью и частотой проявления и представлены в таблице в порядке уменьшения серьезности заболевания. В этот список включены лишь те побочные явления, которые, по крайней мере, предположительно могут иметь причинную взаимосвязь с терапией препаратом Рапамун®. Большинство пациентов получали комбинированную иммунодепрессивную терапию, в состав которой входил Рапамун® и другие иммунодепрессанты. Частота реакций распределена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень частые (³ 10 %), частые (³ 1 % и < 10 %), нечастые (³ 0,1 % и < 1 %), редкие (³ 0,01 % и < 0,1 %), очень редкие (< 0,01 %), неизвестно – невозможно определить частоту на основании имеющихся данных. Инфекции и инвазии:очень частые - инфекции мочевыводящих путей, частые - сепсис, пневмония, пиелонефрит, Herpes simplex, грибковые, вирусные и бактериальные инфекции (вызванные микобактериями, включая туберкулез, вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом и Herpes zoster), неизвестно - энтероколит, вызванный Clostridium difficile. Опухоли доброкачественные, злокачественные и неспецифические (включая кисты и полипы):частые - рак кожи, сквамозноклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, нечастые - лимфома/посттрансплантационные

лимфопролиферативные нарушения, меланома. Кроветворная и лимфатическая система: очень частые - тромбоцитопения, анемия, частые - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром, лейкопения, нейтропения, нечастые - панцитопения. Иммунная система:редкие - аллергические реакции, включая анафилактоидные/анафилактические реакции, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, аллергический васкулит. Обмен веществ:очень частые - гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия (гиперлипидемия), гипокалиемия, гипофосфатемия, гипергликемия, частые - сахарный диабет, задержка жидкости. Нервная система:очень частые - головная боль. Сердечные расстройства: частые - тахикардия, нечастые - перикардиальный выпот (включая гемодинамически значимые выпоты у детей и взрослых). Сосудистые нарушения:очень частые - лимфоцеле, повышение артериального давления, частые - тромбоз глубоких вен, нечастые - легочная эмболия, редкие - застой лимфы. Дыхательная система:частые - пневмонит, плевральный выпот, носовое кровотечение, нечастые - легочное кровотечение, редкие - альвеолярный протеиноз легких. Желудочно-кишечные расстройства:очень частые - боль в животе, диарея, запор, тошнота, частые - стоматит, асцит, нечастые - панкреатит. Гепатобилиарные расстройства:частые - нарушение печеночных проб, неизвестно -печеночная недостаточность. Кожа и подкожная клетчатка:очень частые - акне, частые - сыпь, редкие -эксфолиативный дерматит. Костно-мышечная система:очень частые - артралгия, частые -остеонекроз. Почки и мочевыводящая система:частые - протеинурия, нечастые -нефротический синдром, неизвестно - очаговый сегментарный гломерулосклероз. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:частые - кисты яичников, нарушения менструального цикла (включая аменорею и меноррагию). Организм в целом:очень частые - периферические отеки, пирексия, боль различной локализации, частые - замедленное заживление ран, отеки. Лабораторные тесты:очень частые - повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение концентрации креатинина в плазме крови, частые - повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Иммунодепрессия повышает риск развития лимфомы и других злокачественных новообразований кожи (см. раздел «Особые указания»). Опубликованы данные о гепатотоксичности препарата Рапамун®. Риск гепатотоксичности может возрастать по мере повышения минимальной концентрации сиролимуса в крови. Имеются сообщения о редких случаях некроза печени с летальным исходом при превышении минимальной концентрации сиролимуса в крови. Отмечались случаи интерстициальных заболеваний легких (в том числе, пневмонит и, нечасто, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией и фиброз легких), в некоторых случаях с летальным исходом при неидентифицированном возбудителе, у пациентов, получавших иммунодепрессивную терапию, включая Рапамун®. В некоторых случаях отмена препарата Рапамун® или

снижение дозы приводили к устранению интерстициального легочного процесса. Риск заболевания может возрастать по мере повышения минимальной концентрации сиролимуса в крови. Описаны случаи замедленного заживления ран после трансплантации, включая расхождение фасций, послеоперационные грыжи и разрыв анастомозов. У некоторых больных на фоне лечения препаратом Рапамун® наблюдалось обратимое нарушение функциональной активности спермы. У пациентов с замедленной функцией трансплантата прием сиролимуса может привести к замедлению восстановления функции почек. В подгруппе пациентов с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (<40 мл/мин), а также у пациентов после трансплантации почки при переводе с терапии ингибиторами кальциневрина на сиролимус частота серьезных нежелательных явлений на фоне приема препарата Рапамун® была выше (включая пневмонию, реакцию острого отторжения трансплантата, гибель трансплантата и летальный исход). Сообщалось о случаях развития кист яичников и нарушений менструального цикла (включая аменорею и менорагию). Пациенты с кистами яичников, сопровождающимися клиническими симптомами, подлежат дополнительному обследованию. Частота развития кист может быть выше во время пременопаузы, чем в постменопаузе. В некоторых случаях эти нарушения разрешались после отмены терапии препаратом Рапамун®. Имеются сообщения о случаях нефропатии, ассоциированной с ВК вирусом и прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии, ассоциированная с JC вирусом, у пациентов, получавших иммунодепрессанты, в том числе Рапамун®. Так как это данные, полученные в пострегистрационном периоде, точной информации о частоте развития этих реакций нет.

Передозировка

В настоящее время информация о случаях передозировки минимальна. У одного пациента, принявшего 150 мг препарата Рапамун®, наблюдалась фибрилляция предсердий. В целом, проявления передозировки совпадают с дозозависимыми побочными явлениями, связанными с фармакологическим действием препарата, перечисленными в разделе «Побочное действие». В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение. Учитывая малую растворимость сиролимуса в воде и высокий уровень связывания с эритроцитами и белками, предполагается, что Рапамун® не может быть в значимых количествах удален из организма с помощью диализа.

Взаимодействие с другими препаратами

В стенке кишечника и печени сиролимус подвергается экстенсивному метаболизму под действием изофермента CYP3A4. Кроме того, сиролимус является субстратом для

локализованного в тонком кишечнике P-gp, осуществляющего выведение многих лекарственных средств. Поэтому вещества, воздействующие на эти белки, могут влиять на всасывание сиролимуса и его последующее выведение. Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-gp (кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) снижают метаболизм сиролимуса, что приводит к повышению его концентрации. Индукторы изофермента CYP3A4 и P-gp (рифампицин или рифабутин) усиливают метаболизм сиролимуса, снижая его концентрацию. Не рекомендуется применять сиролимус одновременно с мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp. Циклоспорин (субстрат и ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp): циклоспоринзначительно повышает скорость и степень всасывания сиролимуса. Одновременный прием препарата Рапамун® в дозе 5 мг, затем 5 мг через 2 часа и 10 мг через 4 часа после применения 300 мг микроэмульсии циклоспорина приводил к увеличению AUC сиролимуса приблизительно до 183 %, 141 % и 80 %, соответственно. Эффект действия циклоспорина проявился и в увеличении Cmax и tmax сиролимуса. Если сиролимус принимался за 2 часа до применения микроэмульсии циклоспорина, не отмечалось никакого влияния на AUC и Cmax сиролимуса. У здоровых добровольцев, получавших однократную дозу сиролимуса одновременно с циклоспорином (микроэмульсией) или с 4 часовым интервалом, фармакокинетика циклоспорина не изменялась. Рекомендуется применять Рапамун® через 4 часа после приема микроэмульсии циклоспорина. Рифампицин (индуктор изофермента CYP3A4 и P-gp): многократный прием рифампицина (600 мг один раз в сутки в течение 14 дней) снижал концентрацию сиролимуса в крови после однократного приема 20 мг препарата Рапамун® в виде раствора для приема внутрь. Рифампицин увеличивал клиренс сиролимуса приблизительно в 5,5 раз и уменьшал AUC сиролимуса и Cmax, приблизительно на 82 и 71 %, соответственно. Не рекомендуется применять сиролимус одновременно с рифампицином. Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp): повторный прием кетоконазола значительно изменял скорость, степень всасывания и воздействие сиролимуса: о чем свидетельствовало 4,4-, 1,4- и 10,9-кратное увеличение, соответственно, Cmax, tmax и AUC. Не рекомендуется применять сиролимус одновременно с кетоконазолом. Вориконазол (ингибитор изофермента CYP3A4): при одновременном применении здоровым добровольцам сиролимуса (2 мг однократно) и вориконазола (внутрь по 400 мг каждые 12 часов в первый день, затем по 100 мг каждые 12 часов в течение 8 дней) отмечалось в среднем 7-кратное повышение Cmax и 11-кратное увеличение AUC сиролимуса. Не рекомендуется применять сиролимус одновременно с вориконазолом. Дилтиазем (субстрат и ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp): при одновременном приеме 10 мг Рапамуна® в форме раствора для приема внутрь и 120 мг дилтиазема биодоступность сиролимуса значительно повышалась. Cmax, tmax и AUC сиролимуса увеличивались,

соответственно, в 1,4, 1,3 и 1,6 раз. Сиролимус не изменял фармакокинетику дилтиазема и его метаболитов - дезацетилдилтиазема и десметилдилтиазема. При применении дилтиазема необходимо контролировать концентрацию сиролимуса в крови и при необходимости корректировать дозу препарата. Верапамил (ингибитор изофермента CYP3A4): при применении многократных доз верапамила и сиролимуса в форме раствора для приема внутрь скорость и степень всасывания обоих соединений значительно изменялась. Cmax, tmax и AUC сиролимуса в цельной крови увеличивались, соответственно, в 2,3, 1,1 и 2,2 раза. Значения Cmax, и AUC S-(-) верапамила в плазме крови увеличивались в 1,5 раза, а tmax сокращалось на 24 %. Необходимо контролировать концентрацию сиролимуса и, при необходимости, снижать дозы обоих лекарственных средств. Эритромицин (ингибитор изофермента CYP3A4): при применении повторных доз эритромицина и сиролимуса в форме раствора для приема внутрь скорость и степень всасывания обоих соединений значительно увеличивалась. Cmax, tmax и AUC сиролимуса в цельной крови увеличивались, соответственно, в 4,4, 1,4 и 4,2 раза. Cmax, tmax и AUC эритромицина в плазме крови увеличивались, соответственно, в 1,6, 1,3 и 1,7-раза. Необходимо контролировать концентрацию сиролимуса и, при необходимости, снижать дозы обоих препаратов. Пероральные контрацептивы: не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между сиролимусом и 0,3 мг норгестрела/0,03 мг этинилэстрадиола. Хотя результаты исследования взаимодействия однократной дозы препарата Рапамун® и перорального контрацептива свидетельствуют об отсутствии фармакокинетического взаимодействия, при длительном лечении препаратом Рапамун® нельзя исключить возможных изменений фармакокинетики, которые могут отразиться на эффективности перорального контрацептива. Другие возможные взаимодействия: умеренные и слабые ингибиторы изофермента CYP3A4 могут снижать метаболизм сиролимуса и повышать концентрацию сиролимуса в крови (например, блокаторы «медленных» кальциевых каналов: никардипин, противогрибковые средства: клотримазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, антибиотики: тролеандомицин, телитромицин, кларитромицин, и другие вещества: бромокриптин, циметидин, даназол, ингибиторы протеаз: ритонавир, андинавир, боцепревир и телапревир). Индукторы изофермента CYP3A4 могут ускорять метаболизм сиролимуса и снижать концентрацию сиролимуса в крови (например, лекарственное растение Зверобой продырявленный – Hypericum perforatum, противосудорожные средства: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин). Хотя in vitro сиролимус ингибирует активность изоферментов микросомальной системы цитохрома Р450 у человека (изоферменты CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5), подавление активности этих изоферментов in vivo маловероятно, поскольку для этого концентрации сиролимуса должны быть значительно выше, чем у пациентов, получающих препарат в

терапевтических дозах. Ингибиторы P-gp могут уменьшать высвобождение сиролимуса из клеток кишечника и способствовать повышению его концентрации в крови. Грейпфрутовый сок уменьшает метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и потенциально усиливает обратный транспорт из энтероцитов в полость тонкого кишечника, опосредованный P-gp и, следовательно, его не следует употреблять во время приема препарата Рапамун®. Фармакокинетическое взаимодействие может наблюдаться с желудочно-кишечными прокинетическими средствами, такими как цизаприд, метоклопрамид. Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия сиролимуса с ацикловиром, аторвастатином, дигоксином, глибенкламидом, метилпреднизолоном, нифедипином, преднизолоном и триметопримом/ сульфаметоксазолом. При одновременном применении препарата Рапамун® с ингибиторами кальциневрина возможно повышение риска гемолитико-уремического синдрома/ тромботической тромбоцитопенической пурпуры/тромботической микроангиопатии, индуцируемых ингибиторами кальциневрина.

Особые указания

К настоящему времени не получено достаточно данных о применении препарата Рапамун® у больных с высоким иммунологическим риском, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется. Имеется исследовательский опыт по применению сиролимуса совместно со следующими лекарственными средствами: такролимусом, циклоспорином, азатиоприном, микофенолатом мофетила, глюкокортикостероидами и цитотоксическими антителами. Комбинации препарата Рапамун® с другими иммунодепрессивными препаратами изучены недостаточно. Так как период полувыведения у сиролимуса длительный, частые коррекции дозы препарата Рапамун®, основанные не на равновесной концентрации препарата, могут привести к передозировке препарата или применению слишком маленькой дозы. Применение сиролимуса, микофенолата мофетила и глюкокортикостероидов в комбинации с антителами к интерлейкин (IL)-2 рецепторам не рекомендуется при пересадке почечного трансплантата de novo. Иммунодепрессанты могут оказывать влияние на эффективность вакцинации. Во время лечения иммунодепрессантами, включая Рапамун®, вакцинация может быть менее эффективна. В период лечения препаратом Рапамун®следует избегать применения живых вакцин. У пациентов с нарушением функции печени следует тщательно контролировать уровень минимальной концентрации сиролимуса в крови. Учитывая удлиненный t1/2 препарата у этой категории пациентов после изменения дозы или приема ударной дозы препарата Рапамун® контроль концентрации препарата в крови необходимо проводить до достижения ее стабильного уровня (см. раздел «Способ применения и дозы»). У

пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется снижение поддерживающей дозы на половину, что определяется уменьшением клиренса. Снижение устойчивости к инфекциям и предрасположенность к развитию лимфомы и других злокачественных заболеваний, в особенности кожи, может быть следствием угнетения иммунной системы. Необходимо принимать меры предосторожности, обычные для пациентов с повышенным риском рака кожи: ограничивать воздействие солнечного и ультрафиолетового излучения с помощью защитной одежды и использования кремов с высоким солнцезащитным эффектом. В результате чрезмерного угнетения иммунной системы возможно повышение восприимчивости к инфекциям, в том числе к инфекциям, вызываемым условно патогенными микроорганизмами, вероятные последствия которых, сепсис и летальный исход, отмечены в разделе «Побочное действие». В числе данных состояний нефропатия, ассоциированная с ВК вирусом и прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ассоциированная с JC вирусом. Эти инфекции часто связаны с высокой иммуносупрессвиной нагрузкой и могут приводить к тяжелым или летальным состояниям. Врачи должны иметь это в виду при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с пониженным иммунитетом и нарушением функции почек или неврологическими симптомами. Поскольку безопасность и эффективность препарата Рапамун®, в качестве иммунодепрессивной терапии пациентов с печеночными и легочными трансплантатами, не установлена, препарат не рекомендуется применять у данных групп пациентов. В клиническом исследовании применение сиролимуса в комбинации с такролимусом у пациентов с трансплантированной de novo печенью в некоторых случаях было связано с повышенной смертностью и потерей трансплантата. У многих из этих пациентов обнаруживались признаки инфекционного процесса незадолго до летального исхода. В том же исследовании, а также в другом исследовании с участием пациентов с трансплантированной de novo печенью применение сиролимуса совместно с циклоспорином или такролимусом сопровождалось повышением частоты тромбоза печеночной артерии, в большинстве случаев приводившего к потере трансплантата или летальному исходу. Случаи тромбоза печеночной артерии наблюдались в течение 30 дней после трансплантации. Сообщалось о нарушении или замедлении заживления ран у больных на фоне приема препарата Рапамун®, особенно часто у пациентов, индекс массы тела которых превышает 30 кг/м^2 (лимфоцеле, расхождение краев раны). Имеются сообщения о расхождении краев бронхиального анастомоза у пациентов с трансплантированными de novo легкими, в большинстве случаев с летальным исходом, при применении сиролимуса в составе иммунодепрессивной терапии. У пациентов, получавших Рапамун®, описаны случаи задержки жидкости, в частности, периферические отеки, застой лимфы, плевральный выпот и экссудативный перикардит (включая гемодинамически значимые выпоты у детей и взрослых). При

применении сиролимуса отмечались аллергические реакции, такие, как анафилактические/анафилактоидные реакции, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек и васкулит. Рапамун® в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержит сахарозу и лактозу. Перед применением препарата пациентам, у которых в анамнезе отмечается недостаточность сахаразы, лактазы и изомальтазы, непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы и галактозы, непереносимость галактозы (например, галактоземия), следует оценить соотношение риск/польза и, при необходимости, заменить Рапамун® таблетки на Рапамун® раствор для приема внутрь. В редких случаях совместное применение сиролимуса и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) приводило к развитию ангионевротического отека. Имеются сообщения о случаях пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii у пациентов, не получавших антимикробной профилактики. В связи с этим, в течение первых 12 месяцев после трансплантации необходимо проводить антимикробную профилактику, направленную против Pneumocystis carinii. В течение 3 месяцев после трансплантации целесообразна профилактика цитомегаловирусной инфекции. Применение препарата Рапамун® у больных после пересадки почки сопровождалось повышением концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке, в некоторых случаях требовавшим медикаментозной коррекции. Пациенты, получающие Рапамун®, нуждаются в контроле с целью выявления возможной гиперлипидемии. В случае если гиперлипидемия установлена, следует принять соответствующие меры, включающие диету, физические упражнения и прием препаратов, снижающих концентрацию холестерина. Перед применением иммунодепрессантов, включая Рапамун®, а также при решении вопроса о продолжении лечения препаратом Рапамун® пациентов с тяжелой стойкой гиперлипидемией необходимо оценить соотношение риска и пользы данного вида терапии. У пациентов с задержкой функции трансплантата, применение сиролимуса может отсрочить восстановление функции почек. Отмечена хорошая переносимость препарата Рапамун® в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы и/или фибратами. В период лечения препаратом Рапамун® в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или фибратами необходимо наблюдать за пациентами в связи с возможным развитием рабдомиолиза и других побочных эффектов, описанных в инструкциях по медицинскому применению этих лекарственных средств. При совместном применении препарата Рапамун® и циклоспорина необходимо осуществлять мониторинг состояния пациента на предмет развития рабдомиолиза и нарушения функции почек. Необходимо иметь в виду, что для пациентов с повышенной концентрацией креатинина в сыворотке крови потребуется коррекция схемы лечения иммунодепрессантами. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с другими лекарственными средствами, неблагоприятно влияющими на функцию почек. У пациентов, получавших терапию препаратом

Рапамун® и циклоспорином больше 3 месяцев, отмечались более высокие концентрации креатинина в сыворотке и более низкий уровень клубочковой фильтрации, по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими циклоспорин и плацебо или циклоспорин и азатиоприн. У пациентов после успешной отмены циклоспорина отмечалась более низкая концентрация креатинина в сыворотке и более высокий уровень клубочковой фильтрации, а также меньшая частота развития злокачественных опухолей по сравнению с пациентами, продолжавшими получать циклоспорин. До получения дополнительных клинических данных не рекомендуется совместное применение циклоспорина и препарата Рапамун® в качестве поддерживающей терапии. Безопасность и эффективность применения препарата Рапамун® при первичном применении без ингибиторов кальциневрина не изучена у пациентов с трансплантированной почкой. В двух мультицентровых клинических исследованиях у пациентов с трансплантированной de novo почкой, получающих лечение препаратом Рапамун®, микофенолатом мофетила, глюкокортикостероидами и антагонистами рецепторов IL-2, отмечается значительно более высокая частота случаев острого отторжения трансплантата и более высокая частота летальных исходов, по сравнению с пациентами, получающими ингибиторы кальциневрина, микофенолат мофетила, глюкокортикостероидами и антагонистами рецепторов IL-2. С точки зрения влияния на почечную функцию не было отмечено видимого улучшения при первичной терапии препаратом Рапамун® без одновременного применения ингибиторов кальциневрина. Следует учитывать, что в одном из двух исследований применяли сокращенный курс терапии даклизумаба. Рекомендуется осуществлять периодический контроль уровня экскреции белков в моче. В клинических исследованиях отмечали повышение концентрации белка в моче после перевода пациентов с кальциневрина на препарат Рапамун®. Обычно такое повышение отмечалось в течение 6-24 месяцев после изменения терапии по сравнению с пациентами, которые продолжали терапию ингибиторами кальциневрина. Нефротический синдром был выявлен у 2 % пациентов в клинических исследованиях. Безопасность и эффективность перевода пациентов с ингибиторов кальциневрина на препарат Рапамун® не были установлены. Одновременное применение препарата Рапамун® с ингибиторами кальциневрина может повысить риск кальциневрининдуцированного гемолитического уремического синдрома /тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Совместное применение сиролимуса с сильными ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, рифабутина) не рекомендуется. Влияние на способность управления транспортом и работы с механизмами Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились.

Срок хранения после открытия

3 года. Не использовать после даты истечения срока годности, указанной на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.