Рапамун



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Сиролимус

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

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

	1 таб.
сиролимус	1 мг

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит: сиролимуса наносистему дисперсную 150 мг/1 г (сиролимус 100% (активное вещество) - 1.02 мг, полоксамер 188 - 0.51 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, макрогол 8000, магния стеарат, тальк, макрогол 20000, глицерил моноолеат (60%), глазурь фармацевтическая (шеллака раствор №4), кальция сульфат, целлюлоза микрокристаллическая, сахароза, титана диоксид, повидон K29-32, α-токоферола ацетат, воск карнаубский, чернила красные - опакод S-1-15095 (шеллака раствор около 45% (содержит 20% сложных эфиров) в этаноле, краситель железа оксид красный (E172), изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, симетикон).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Иммунодепрессант. Сиролимус ингибирует активацию Т-лимфоцитов за счет блокирования кальций-опосредованной и кальций-независимой внутриклеточной передачи сигнала. Данные исследований свидетельствуют о том, что механизм действия сиролимуса отличается от механизма действия циклоспорина, такролимуса и других иммунодепрессантов. Согласно экспериментальным данным, сиролимус связывается со специфическим цитозольным белком иммунофилином, FK-связывающим белком-12 (FKPB-12), и комплекс FKPB-12-сиролимус подавляет активацию фермента - киназы, который является мишенью для рапамицина в организме млекопитающих (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) и имеет принципиально важное значение для развития клеточного цикла. Ингибирование mTOR приводит к блокировке нескольких специфичных путей, по которым происходит передача сигнала. В конечном итоге ингибируется активация лимфоцитов, приводящая к иммуносупрессии.

Режим поддерживающей терапии сиролимусом, без циклоспорина, был изучен у пациентов с низким и умеренным иммунологическим риском потери трансплантата. В исследовании участвовали пациенты с аллогенным трансплантатом почки умершего или почки живого донора. Кроме того, в исследования были включены реципиенты с повторно пересаженными трансплантатами, у которых предыдущие трансплантаты выжили в течение, по крайней

мере, 6 месяцев после трансплантации. Циклоспорин не отменяли у пациентов, перенесших острые отторжения трансплантата 3 степени по шкале Banff, или находившихся на диализе, или с содержанием сывороточного креатинина >400 мкмоль/л, или с почечной недостаточностью, не позволявшей отменить циклоспорин. Действие препарата у пациентов с высоким иммунологическим риском потери трансплантата не было достаточно изучено в данном исследовании, что не позволяет рекомендовать приведенную схему лечения для этой группы пациентов.

Фармакокинетика

После приема внутрь Рапамун (сиролимус) быстро всасывается, при этом C_{max} достигается приблизительно через 1 ч после однократного приема здоровыми людьми, и приблизительно через 2 ч после повторного приема внутрь пациентами в стабильном состоянии после аллогенной трансплантации почки. Системная биодоступность Рапамуна при одновременном приеме с циклоспорином составляет около 14%. При последующем приеме средняя концентрация сиролимуса в крови увеличивается приблизительно в 3 раза.

$T_{1/2}$ при повторном пероральном приеме препарата больными в стабильном состоянии после пересадки почки составил 62±16 ч, а средняя C_{ss} достигалась через 5-7 дней. Коэффициент, отражающий соотношение концентрации в крови к концентрации в плазме, равняется 36. Это свидетельствует о том, что сиролимус в значительной степени накапливается в форменных элементах крови.

Сиролимус является субстратом как для изофермента CYP3A4, так и для P-гликопротеина. Сиролимус подвергается экстенсивному метаболизму посредством O-деметилирования и/или гидроксилирования. В крови определяются 7 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 Рапамуна. После однократного приема [^{14}C]-сиролимуса здоровыми добровольцами основная часть (91.1%) препарата, меченного радиоизотопом, была обнаружена в кале, и лишь небольшая часть (2.2%) экскретировалась с мочой.

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/ч/кг), по сравнению со старшей возрастной группой (450 мл/ч/кг), тогда как у взрослых соответствующее значение составляет 287 мл/ч/кг. В пределах каждой возрастной группы отмечается изменчивость данного показателя в широких пределах.

У пациентов с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести (классы A или B по шкале Чайлд-Пью) средние значения AUC и $T_{1/2}$ 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 шкале Чайлд-Пью) средние значения AUC и $T_{1/2}$ сиролимуса были повышены, соответственно, на 210% и 170%, а среднее значение CL/F снижено на 67% по сравнению со здоровыми испытуемыми. Более длительный $T_{1/2}$ 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.

У здоровых добровольцев после приема препарата в однократной дозе в форме таблеток средняя величина биодоступности сиролимуса приблизительно на 27% выше соответствующего показателя после приема раствора; средняя C_{max} на 35% ниже, а среднее T_{max} в плазме крови 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 назначать 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 Рапамуна вместе с пищей с высоким содержанием жира, отмечалось повышение C_{max}, T_{max} и AUC соответственно на 65%, 32% и 23%. Чтобы минимизировать колебания, таблетки Рапамуна следует принимать всегда либо вместе с пищей, либо без пищи. Не следует употреблять грейпфрутовый сок, который влияет на CYP3A4-опосредованный метаболизм сиролимуса.

Начальная терапия (в течение 2-3 месяцев после трансплантации): у большинства пациентов, у которых лечение таблетками Рапамуна начинают с дозы насыщения (6 мг) с последующим переходом на поддерживающую дозу 2 мг 1 раз/сут, C_{min} сиролимуса в крови быстро достигают C_{ss}, соответствующих заданному интервалу (от 4 до 12 нг/мл по данным хроматографического анализа).

По данным мониторинга всех пациентов, получающих циклоспорина в качестве сопутствующей терапии, средняя концентрация сиролимуса в крови (хроматографический метод), составляла 8.6±3 нг/мл при величине суточной дозы 2.1±0.7 мг.

Поддерживающая терапия: через 3-12 месяцев после отмены циклоспорина минимальная концентрация сиролимуса в крови (хроматографический метод) составляла 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 к применению:

— профилактика отторжения трансплантата у взрослых пациентов с низким или умеренным иммунологическим риском после трансплантации почки. Рекомендуется назначать Рапамун изначально в комбинации с ГКС и микроэмульсией циклоспорина в течение первых 2-3 мес после трансплантации. Терапия Рапамуном может быть продолжена в виде поддерживающей терапии совместно с ГКС только, если циклоспорин будет постепенно отменен.

Противопоказания:

— детский возраст (недостаточно опыта применения, имеются только ограниченные данные);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают только для приема внутрь.

Рапамун следует постоянно принимать либо одновременно с приемом пищи, либо между приемами пищи. Не рекомендуется нарушать целостность таблеток перед их проглатыванием в связи с тем, что биодоступность препарата после раздавливания, разжевывания или разламывания таблеток не изучалась.

Терапию следует проводить под наблюдением врача-трансплантолога.

Начальная терапия (в течение 2-3 месяцев после трансплантации): при обычном режиме приема, как можно скорее после трансплантации, внутрь однократно назначают ударную дозу 6 мг, с последующим назначением 2 мг 1 раз/сут. Впоследствии дозу Рапамуна подбирают индивидуально таким образом, чтобы минимальная концентрация сиролимуса в крови составляла от 4 нг/мл до 12 нг/мл (хроматографический метод). Лечение Рапамуном продолжают на фоне одновременного постепенного снижения дозы ГКС 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 Рапамуна подбирать таким образом, чтобы минимальные концентрации в крови составляли от 12 нг/мл до 20 нг/мл (хроматографический метод). Рапамун следует принимать вместе с ГКС. Пациентам, у которых отмена циклоспорина оказалась неудачной, либо невозможна длительность совместной терапии циклоспорином и Рапамуном составляет не более 3 месяцев. В клинически оправданных ситуациях таким пациентам следует отменить Рапамун и назначить альтернативный режим терапии иммунодепрессантами.

Данных для применения сиролимуса у пациентов негроидной расы недостаточно.

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** опыт применения препарата Рапамун 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 назначении таблеток Рапамуна 12 пациентам в возрасте старше 65 лет после трансплантации почек, также соответствовали результатам, полученным для взрослых пациентов (n=167) в возрасте от 18 до 65 лет.

У **пациентов с нарушениями функции почек** коррекция дозы не требуется.

У **пациентов с выраженным нарушением функции печени** поддерживающую дозу Рапамуна рекомендуется уменьшить примерно в 2 раза в связи с замедленным клиренсом сиролимуса. Ударную дозу изменять не следует.

Мониторинг терапевтической концентрации сиролимуса

У большинства пациентов, получавших Рапамун в дозе 2 мг через 4 ч после циклоспорина, минимальные концентрации сиролимуса в крови соответствовали заданному интервалу от 4 нг/мл до 12 нг/мл (по данным хроматографического анализа).

Для оптимизации терапии требуется мониторинг терапевтической концентрации сиролимуса 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 назначения индукторов или ингибиторов системы цитохрома CYP3A4, а также после окончания их приема; (3) в случае резкого снижения дозы или отмены циклоспорина, поскольку для этих групп пациентов с наибольшей вероятностью потребуется модификация дозы.

Чтобы минимизировать колебания концентрации сиролимуса Рапамун следует принимать через постоянные интервалы по отношению к циклоспорину, а именно через 4 ч 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 Рапамуна пациент может продолжить терапию Рапамуном 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 Рапамуна не будет увеличена, то концентрация сиролимуса после отмены циклоспорина уменьшится. В среднем, доза Рапамуна должна быть в 4 раза выше с учетом отсутствия фармакокинетического взаимодействия (2-кратное повышение) и повышенной потребности в иммунодепрессивном действии в отсутствие циклоспорина (2-кратное повышение). Скорость повышения дозы Рапамуна должна соответствовать скорости отмены циклоспорина.

При необходимости коррекции дозы при поддерживающей терапии (после отмены циклоспорина), ее можно провести у большинства пациентов по следующей формуле: новая доза Рапамуна = 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 Рапамуна = 3 х (новая поддерживающая доза - текущая поддерживающая доза). Максимальная суточная доза Рапамуна составляет 40 мг. Если рассчитанная суточная доза превышает 40 мг из-за ударной дозы, то ударную дозу следует разделить на 2 дня. Мониторинг минимальной концентрации сиролимуса рекомендуется, по крайней мере, в течение 3-4 дней после назначения ударной дозы.

После изменения дозы или приема ударной дозы Рапамуна у **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью** в связи с замедлением достижения равновесного состояния контроль концентрации сиролимуса в крови необходимо проводить каждые 5-7 дней до тех пор, пока 3 последовательные определения концентрации сиролимуса не подтвердят достижение C_{ss}.

Расчет 24-часовой минимальной концентрации сиролимуса основан на результатах хроматографических методов. Для измерения концентрации 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 хроматографическими методами или пересчитаны в соответствующие эквивалентные величины. Для определения желаемой минимальной концентрации сиролимуса следует проводить коррекцию в соответствии с используемыми методами.

При подборе дозы препарата Рапамун следует ориентироваться не только на результаты мониторинга терапевтических концентраций, но и уделять особое внимание клиническим симптомам, результатам гистологического исследования и лабораторным данным.

Побочное действие:

Наиболее часто (>10%): тромбоцитопения, анемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, инфекции мочевыводящего тракта, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, боли в животе, лимфоцеле, периферические отеки, артралгия, акне, диарея и повышение уровня ЛДГ.

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 разделены 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.

Очень часто (≥10%)	**Часто (≥1/100 до < 1/10)**	**Иногда (≥1/1000 до <1/100)**	**Редко (≥1/10 000 до <1/1000)**
Инфекции и инвазии			
Инфекции мочевыводящих путей	Сепсис, пневмония, пиелонефрит, простой герпес, грибковые, вирусные и бактериальные инфекции (вызванные микобактериями, вирусом Эпштейна-Барра,		

	цитомегаловирусом и вирусом Varicella zoster)		
Опухоли доброкачественные, злокачественные и неспецифические (включая кисты и полипы)			
	Рак кожи	Лимфома/посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения	
Со стороны системы кроветворения			
Тромбоцитопения, анемия	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром, лейкопения, нейтропения	Панцитопения	
Со стороны пищеварительной системы			
Боли в животе, диарея	Нарушение функциональных проб печени, стоматит	Панкреатит	
Аллергические реакции			
			Анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, аллергический васкулит
Со стороны обмена веществ			
	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия (гиперлипидемия), гипокалиемия, гипофосфатемия, гипергликемия		
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
Лимфоцеле	Тахикардия, тромбоз глубоких вен	Экссудативный перикардит (включая гемодинамически значимые выпоты у детей и взрослых), легочная эмболия	Застой лимфы
Со стороны дыхательной системы			
	Пневмонит, плевральный выпот, носовое кровотечение	Легочное кровотечение	
Дерматологические реакции			
	Акне	Сыпь	
Со стороны костно-мышечной системы			
Артралгия	Остеонекроз		
Со стороны мочевыделительной системы			
	Протеинурия	Нефротический синдром	
Со стороны организма в целом			
Периферические отеки	Замедленное заживление ран, отеки, пирексия		
Со стороны лабораторных показателей			
Повышение активности ЛДГ	Повышение активности АЛТ и АСТ		

Иммунодепрессия повышает риск развития лимфомы и других злокачественных новообразований кожи.

Имеются сообщения о гепатотоксичности Рапамуна, риск которой может возрастать по мере повышения минимальной концентрации сиролимуса в крови. Имеются сообщения о редких случаях некроза печени со смертельным исходом при превышении минимальной концентрации сиролимуса в крови.

Отмечались случаи интерстициальных заболеваний легких (в т.ч. пневмонит и иногда 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 Рапамуна 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 Рапамуном наблюдалось обратимое нарушение функциональной активности спермы.

У пациентов с замедленной функцией трансплантата прием сиролимуса может привести к замедлению восстановления функции почек.

В подгруппе больных с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (<40 мл/мин) частота серьезных нежелательных явлений на фоне приема Рапамуна была выше (включая пневмонию, реакцию острого отторжения

трансплантата, гибель трансплантата и летальный исход).

Передозировка:

В настоящее время информация о случаях передозировки минимальна.

Симптомы в основном совпадают с побочными реакциями. У одного пациента, принявшего Рапамун в дозе 150 мг, наблюдалась фибрилляция предсердий.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Учитывая малую растворимость сиролимуса в воде и высокий уровень связывания с эритроцитами, предполагается, что сиролимус не может быть в существенных количествах удален из организма с помощью диализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные о применении Рапамуна у беременных женщин отсутствуют. При беременности Рапамун следует применять лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Эффективную контрацепцию необходимо начинать до лечения Рапамуном и продолжать в период лечения, а также в течение 12 недель после его окончания.

Неизвестно, выделяется ли сиролимус с грудным молоком у человека. Учитывая потенциальный риск для ребенка, во время лечения Рапамуном грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В стенке кишечника и печени сиролимус подвергается экстенсивному метаболизму под действием изофермента CYP3A4. Кроме того, сиролимус является субстратом для локализующегося в тонком кишечнике P-гликопротеина, при участии которого осуществляется выведение многих лекарственных средств. Поэтому вещества, воздействующие на эти белки, способны влиять на всасывание сиролимуса и его последующее выведение. Ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) снижают метаболизм сиролимуса, что приводит к повышению его концентрации. Индукторы изофермента CYP3A4 (рифампицин или рифабутин) усиливают метаболизм сиролимуса, снижая его концентрацию. Не рекомендуется назначать сиролимус одновременно с мощными индукторами или ингибиторами CYP3A4.

Циклоспорин (субстрат CYP3A4) значительно повышает скорость и степень всасывания сиролимуса. Одновременный прием Рапамуна в дозе 5 мг, затем 5 мг через 2 ч и 10 мг через 4 ч после назначения циклоспорина А в дозе 300 мг в форме микроэмульсии приводил к увеличению AUC сиролимуса приблизительно до 183%, 141% и 80% соответственно. Результат действия циклоспорина А проявлялся и в увеличении C_{max} и T_{max} сиролимуса в крови. При применении сиролимуса за 2 ч до приема микроэмульсии циклоспорина А не отмечалось никакого влияния на AUC и C_{max} сиролимуса в крови. У здоровых добровольцев, получавших сиролимус в однократной дозе одновременно с циклоспорином в форме микроэмульсии, или с 4-часовым интервалом, фармакокинетика циклоспорина А не изменялась. Рекомендуется назначать Рапамун через 4 ч после приема микроэмульсии циклоспорина.

При многократном приеме рифампицина (индуктор CYP3A4) наблюдалось снижение концентрации сиролимуса в крови после однократного приема Рапамуна в дозе 10 мг в форме раствора для приема внутрь. Рифампицин увеличивал клиренс сиролимуса приблизительно в 5.5 раз и уменьшал AUC сиролимуса и C_{max} приблизительно на 82% и 71% соответственно. Не рекомендуется назначать сиролимус одновременно с рифампицином.

Повторный прием кетоконазола (ингибитор CYP3A4) значительно изменял скорость, степень всасывания и биодоступность сиролимуса, о чем свидетельствовало 4.4-, 1.4- и 10.9-кратное увеличение соответственно C_{max}, T_{max} и AUC . Не рекомендуется назначать сиролимус одновременно с кетоконазолом.

При совместном применении у здоровых добровольцев сиролимуса в дозе 2 мг однократно и вориконазола (ингибитор CYP3A4) внутрь по 400 мг каждые 12 часов в 1 день, затем по 100 мг каждые 12 ч в течение 8 дней, отмечалось в среднем 7-кратное повышение C_{max} и 11-кратное увеличение AUC сиролимуса. Не рекомендуется назначать сиролимус одновременно с вориконазолом.

При одновременном приеме Рапамуна в дозе 10 мг в форме раствора для приема внутрь и дилтиазема в дозе 120 мг биодоступность сиролимуса значительно изменялась. C_{max}, T_{max} 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 назначении дилтиазема необходимо контролировать концентрацию сиролимуса в крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

При назначении верапамила (ингибитор CYP3A4) в многократных дозах и сиролимуса в форме раствора для приема внутрь скорость и степень всасывания обоих соединений значительно изменялась. C_{max}, T_{max} и AUC сиролимуса в цельной крови увеличивались соответственно в 2.3, 1.1 и 2.2 раза. Значения C_{max} и AUC S-(-)верапамила в плазме

увеличивались в 1.5 раза, а T_{max} уменьшалось на 24%. Следует контролировать концентрацию сиролимуса в крови и, при необходимости, снижать дозы обоих лекарственных средств.

При назначении эритромицина (ингибитор CYP3A4) в многократных дозах и сиролимуса в форме раствора для приема внутрь скорость и степень всасывания обоих соединений значительно увеличивалась. C_{max}, T_{max} и AUC сиролимуса в цельной крови увеличивались соответственно в 4.4, 1.4 и 4.2 раза. C_{max}, T_{max} и AUC эритромицина в плазме увеличивались соответственно в 1.6, 1.3 и 1.7 раза. Следует контролировать концентрацию сиролимуса и, при необходимости, снижать дозы обоих препаратов.

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между сиролимусом и пероральным контрацептивом, содержащим 300 мкг норгестрела/30 мкг этинилэстрадиола. Хотя результаты исследования взаимодействия Рапамуна в однократной дозе и перорального контрацептива свидетельствуют об отсутствии фармакокинетического взаимодействия, при длительном лечении Рапамуном нельзя исключить возможных изменений фармакокинетики, которые могут отразиться на эффективности перорального контрацептива.

Умеренные и слабые ингибиторы CYP3A4 способны замедлять метаболизм сиролимуса и повышать концентрацию сиролимуса в крови, например, блокаторы кальциевых каналов (никардипин), противогрибковые средства (клотримазол, флуконазол), антибиотики (тролеандомицин), а также бромокриптин, циметидин, даназол, ингибиторы протеаз.

Индукторы CYP3A4 способны ускорять метаболизм сиролимуса и снижать концентрацию сиролимуса в крови (например, зверобой продырявленный, противосудорожные средства - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин).

Хотя in vitro сиролимус ингибирует активность изоферментов микросомальной системы цитохрома P450 у человека (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-гликопротеина могут уменьшать высвобождение сиролимуса из клеток кишечника и способствовать повышению его концентрации в крови.

Грейпфрутовый сок влияет на CYP3A4 опосредованный метаболизм, поэтому его не следует употреблять во время приема Рапамуна.

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 Рапамуна с ингибиторами кальциневрина возможно повышение риска гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры/тромботической микроангиопатии, индуцируемых ингибиторами кальциневрина.

В редких случаях совместное применение сиролимуса и ингибиторов АПФ приводило к развитию ангионевротического отека.

Особые указания и меры предосторожности:

К настоящему времени не получено достаточно данных о применении Рапамуна у больных с высоким иммунологическим риском.

Имеется исследовательский опыт по назначению сиролимуса совместно со следующими лекарственными средствами: циклоспорином, азатиоприном, микофенолатом мофетила, ГКС и цитотоксическими антителами. Комбинации Рапамуна с другими иммунодепрессивными препаратами изучены недостаточно.

Применение сиролимуса, микофенолата мофетила и ГКС в комбинации с антителами к рецепторам интерлейкина-2 не рекомендуется при пересадке почечного трансплантата de novo.

У пациентов с нарушением функции печени следует тщательно контролировать уровень минимальной концентрации сиролимуса в крови. Учитывая удлиненный $T_{1/2}$ препарата у этой категории больных после изменения дозы или приема ударной дозы Рапамуна контроль концентрации препарата в крови необходимо проводить до достижения ее стабильного уровня

Снижение устойчивости к инфекциям и предрасположенность к развитию лимфомы и других злокачественных заболеваний, особенно 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 т.ч. к инфекциям, вызываемым условно патогенными микроорганизмами, вероятными последствиями являются сепсис и

летальный исход.

Поскольку не установлена безопасность и эффективность Рапамуна в качестве иммунодепрессивной терапии пациентов с печеночными и легочными трансплантатами, препарат не рекомендуется применять у данных групп пациентов.

В двух клинических исследованиях с участием пациентов с трансплантатом печени de novo применение сиролимуса совместно с циклоспорином или такролимусом сопровождалось повышением частоты тромбоза печеночной артерии, в большинстве случаев приводившего к потере трансплантата или летальному исходу.

Сообщалось о нарушении или замедлении заживления ран у больных на фоне приема Рапамуна, 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 легочным трансплантатом de novo, 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.

Имеются сообщения о случаях пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii у пациентов, не получавших антимикробную профилактику. 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 Рапамуна у больных после пересадки почки сопровождалось повышением уровня 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 уровень холестерина. Перед назначением иммунодепрессантов, включая Рапамун, а также при решении вопроса о продолжении лечения Рапамуном пациентов с тяжелой стойкой гиперлипидемией необходимо оценить соотношение риска и пользы данного вида терапии.

Отмечена хорошая переносимость Рапамуна в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы и/или фибратами. В период лечения Рапамуном 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 назначении Рапамуна и циклоспорина необходим мониторинг функции почек. Следует иметь в виду, что для пациентов с повышенным уровнем креатинина в сыворотке потребуется коррекция схемы лечения иммунодепрессантами. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении с другими лекарственными средствами, неблагоприятно влияющими на функцию почек.

У пациентов, получавших терапию Рапамуном и циклоспорином более 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 отмечался более низкий уровень креатинина в сыворотке и более высокий уровень клубочковой фильтрации по сравнению с пациентами, продолжавшими получать циклоспорин. До получения дополнительных клинических данных не рекомендуется совместное назначение циклоспорина и Рапамуна в качестве поддерживающей терапии.

Безопасность и эффективность перевода пациентов с ингибиторов кальциневрина на Рапамун не изучена.

Рекомендуется осуществлять периодический контроль уровня экскреции белков в моче.

Иммунодепрессанты могут оказывать влияние на эффективность вакцинации. Во время лечения иммунодепрессантами, включая Рапамун, вакцинация может быть менее эффективна. В период лечения Рапамуном следует избегать применения живых вакцин.

Рапамун в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержит сахарозу и лактозу. Перед назначением 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились.

При нарушениях функции почек

У **пациентов с нарушениями функции почек** коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

У **пациентов с выраженным нарушением функции печени** поддерживающую дозу Рапамуна рекомендуется уменьшить примерно в 2 раза в связи с замедленным клиренсом сиролимуса. Ударную дозу изменять не следует.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** опыт применения препарата Рапамун 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 назначении таблеток Рапамуна 12 пациентам 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 в детском возрасте

Противопоказано: детский возраст (недостаточно опыта применения, имеются только ограниченные данные);

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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