

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рапамун®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-002186/09

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Рапамун®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: сиролimus

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые оболочкой

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 (тип РН-101) – 7,32 мг; сахароза – 97,6 мг; титана диоксид – 0,100 мг;

Слой активного наполнителя: сиролимуса наносистема дисперсная 150 мг/г (сиролimus 100 % (активное вещество) – 1,0 мг; полоксамер-188 – 0,5 мг; сахароза – 97,25 мг; целлюлоза микрокристаллическая (тип РН-101) – 0,7 мг; повидон-К29-32 – 0,5 мг; альфа-токоферола ацетат – 0,05 мг;

Оболочка окрашенная: сахароза – 19,0 мг; титана диоксид – 0,923 мг; повидон-К29-32 – 0,077 мг;

Полировка: воск карнаубский – 0,079 мг;

Чернила красные – Опакод S-1-15095 [шеллака раствор ~ 45 % (содержит 20 % сложных эфиров) в этаноле, краситель железа оксид красный (Е172), изопропиловый спирт, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, симетикон] – 0,200 мг.

146497

ОПИСАНИЕ

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ: L04AA10.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

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), комплекс FKPB-12-сиролимус подавляет активацию киназы «мишени рапамицина млекопитающих» (mTOR-mammalian Target of Rapamycin) и имеет принципиальное значение для развития клеточного цикла. Ингибирование mTOR приводит к блокаде нескольких специфичных путей, по которым происходит передача сигнала. В итоге подавляется активация лимфоцитов, приводящая к иммунодепрессии.

Лимфангиолейомиоматоз включает инфильтрацию легочной ткани клетками подобными гладким миоцитам (LAM клетки), которые содержат инактивирующие мутации гена туберозного склерозного комплекса (TSC). Потеря функции TSC гена активирует mTOR путь, приводящий к пролиферации клеток и выделению лимфангиогенетического фактора роста. Сиролимус ингибирует mTOR путь и, таким образом, пролиферацию LAM клеток.

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 (C_{max}) 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 ($t_{1/2}$) 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 3A4 (CYP3A4), так и для P-гликопротеина (P-gp). Сиролимус подвергается экстенсивному метаболизму посредством О-деметилования 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 [^{14}C]-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 А или В по классификации Чайлд-Пью) средние значения площади под кривой «концентрация-время» (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 С по классификации 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.

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 $C_{\max}$ на 35 % ниже, а среднее время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) – 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 $C_{\max}$, $t_{\max}$ 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 нагрузочной 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 $8,6 \pm 3,0$ нг/мл при величине суточной дозы $2,1 \pm 0,70$ мг.

Поддерживающая терапия: через 3-12 месяцев после отмены циклоспорина показатели минимальной концентрации сиролимуса в крови (хроматографический метод) составляли $19 \pm 4,1$ нг/мл на фоне приема суточных доз $8,2 \pm 4,2$ мг. Таким образом, доза сиролимуса была приблизительно в 4 раза выше расчетной.

Лимфангиолейомиоматоз

В клинических исследованиях у пациентов с лимфангиолейомиоматозом, получавших таблетки сиролимус в дозе 2 мг в день, после трех недель терапии медиана минимальной концентрации сиролимуса в цельной крови составляла 6,8 нг/мл (интерквартильный размах от 4,6 до 9,0 нг/мл; n=37). При контроле концентрации сиролимуса в крови (целевое значение концентрации 5-15 нг/мл), в конце 12 месяцев терапии, медиана концентрации была 6,8 нг/мл (интерквартильный размах от 5,9 до 8,9 нг/мл; n=37).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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.

Рапамун® показан для лечения пациентов с лимфангиолейомиоматозом.

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»).

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении сиролимуса и препаратов, влияющих на функцию почек.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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.

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.

Профилактика отторжения органов при трансплантации почки

Рапамун® должен назначаться только врачами, имеющими опыт иммуносупрессивной терапии и лечения пациентов при трансплантации органов. Терапия должна проводиться в специально оборудованных учреждениях, укомплектованных соответствующими лабораторными и вспомогательными медицинскими ресурсами. Врач, ответственный за поддерживающую терапию, должен иметь полную информацию, необходимую для наблюдения за пациентом.

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 нагрузочную 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 в плазме крови > 4,5 мг/дл, у пациентов негроидной расы, при повторной трансплантации почки, при трансплантации нескольких органов или у пациентов с высоким титром панель-реактивных антител. Данных 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. Нагрузочную дозу изменять не следует.

После изменения дозы или приема нагрузочной 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.

Применение у пациентов с лимфангиолейомиоматозом

Начальная доза препарата Рапамун® для пациентов с лимфангиолейомиоматозом – 2 мг в день. Минимальную концентрацию сиролимуса в цельной крови измеряют на 10-20 день, с последующей коррекцией дозы препарата для поддержания концентрации в диапазоне 5-15 нг/мл.

Для большинства пациентов корректировка дозы может осуществляться на основе следующей формулы: новая доза препарата Рапамун® = текущая доза x (желаемая концентрация/текущая концентрация). Частая коррекция дозы препарата Рапамун®, не основанная на равновесной концентрации препарата, может привести к передозировке или назначению недостаточной дозы в связи с длительным периодом полувыведения сиролимуса.

После корректировки поддерживающей дозы препарата Рапамун® пациент должен принимать эту дозу, по крайней мере, 7 – 14 дней, прежде чем будет проведена следующая коррекция дозы на основании контроля концентрации препарата в крови. При достижении стабильной дозы контроль концентрации препарата в крови должен проводиться, по крайней мере, каждые три месяца.

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 $\times$ (желаемая концентрация/текущая концентрация). Нагрузочную дозу следует применять в дополнение к поддерживающей дозе, если требуется значительно увеличить минимальную концентрацию сиролимуса: нагрузочная доза препарата Рапамун® = 3 $\times$ (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 нагрузочной дозы, нагрузочную дозу следует принимать дольше 2 дней. Определение минимальной концентрации сиролимуса следует осуществлять, по крайней мере, через 3-4 дня после применения нагрузочной 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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

1. Побочные действия, наблюдавшиеся при профилактике отторжения трансплантата после трансплантации почки.

Из побочных явлений наиболее часто ($y > 10\%$ 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 органами и системами и частотой проявления и представлены в таблице в порядке уменьшения тяжести заболевания. В этот список включены лишь те побочные явления, которые, по крайней мере, предположительно могут быть обусловлены 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 ($\geq 10\%$), частые ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечастые ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редкие ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), очень редкие ($< 0,01\%$), неизвестно – невозможно определить частоту на основании имеющихся данных.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень частые – пневмония, грибковые, вирусные и бактериальные инфекции, Herpes simplex, инфекции мочевыводящих путей; нечастые – инфекции, вызванные микобактериями (включая туберкулез), инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр, энтероколит, вызванный Clostridium difficile; частые – сепсис, пиелонефрит, цитомегаловирусные инфекции, Herpes zoster.

Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы): частые – рак кожи, сквамозноклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома; нечастые – лимфома/посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения, меланома; неизвестно – нейроэндокринная карцинома кожи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень частые – тромбоцитопения, анемия, лейкопения; частые – гемолитико-уремический синдром, нейтропения; нечастые – панцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Нарушения со стороны иммунной системы: частые – реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек, анафилактические и анафилактоидные реакции); нечастые – эксфолиативный дерматит; редкие – аллергический васкулит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень частые – гиперлипидемия (включая гиперхолестеринемию), гипертриглицеридемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипергликемия, сахарный диабет, задержка жидкости.

Нарушения со стороны нервной системы: очень частые – головная боль; неизвестно – синдром задней обратимой энцефалопатии*.

Нарушения со стороны сердца: очень частые – тахикардия; частые – перикардиальный выпот (включая гемодинамически значимые выпоты у детей и взрослых).

Нарушения со стороны сосудов: очень частые – лимфоцеле, повышение артериального давления; частые – венозный тромбоз (включая тромбоз глубоких вен); нечастые – застой лимфы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частые – пневмонит, плевральный выпот, носовое кровотечение, легочная эмболия; нечастые – легочное кровотечение; редкие – альвеолярный протеиноз легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые – боль в животе, диарея, запор, тошнота; частые – панкреатит, стоматит, асцит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: неизвестно – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень частые – сыпь, акне; нечастые – эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень частые - артралгия; частые - остеонекроз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень частые - протеинурия; нечастые - нефротический синдром, очаговый сегментарный гломерулосклероз.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень частые - нарушения менструального цикла (включая аменорею и меноррагию); частые - кисты яичников.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень частые - периферические отеки, пирексия, боль различной локализации, замедленное заживление ран, отеки.

Лабораторные и инструментальные данные: очень частые - повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

* побочные реакции, наблюдавшиеся при постмаркетинговом применении препарата.

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 организуемой 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 меноррагию). 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, ассоциированной 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.

В исследовании, оценивающем безопасность и эффективность перехода с терапии такролимусом на Рапамун® через 3-5 месяцев после пересадки почки, наблюдались более высокая частота острого отторжения трансплантата и впервые выявленного сахарного диабета после перехода на терапию препаратом Рапамун®.

2. Побочные действия, наблюдавшиеся у пациентов с лимфангиолейомиоматозом.

Безопасность препарата оценивалась в контролируемом исследовании с участием 89 пациентов с лимфангиолейомиоматозом, 46 из которых получали Рапамун®. Побочные действия, наблюдавшиеся в этом исследовании, соответствовали выявленным ранее побочным эффектам при применении и согласовывались с известным профилем безопасности препарата для показания профилактики отторжения трансплантата после проведения трансплантации почки. Дополнительно наблюдалось уменьшение веса, с большей частотой у пациентов, получавших Рапамун®, чем плацебо. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся с частотой $\geq 20\%$ в группе пациентов, получавших Рапамун®, чаще, чем в группе плацебо, включали: стоматит, диарея, боль в животе, тошнота, назофарингит, акне, боль в груди, периферические отеки, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, головокружение, боль в мышцах, гиперхолестеринемия.

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 ЛЕКАРСТВЕННЫМИ 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): циклоспорин значительно 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 C_{max} и t_{max} сиролимуса. Если сиролимус принимался за 2 часа до применения микроэмульсии циклоспорина, не отмечалось никакого влияния на AUC и C_{max} 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 C_{max} , 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, $C_{\max}$, $t_{\max}$ и AUC. Не рекомендуется применять сиролimus одновременно с кетоконазолом.

Вориконазол (ингибитор изофермента CYP3A4): при одновременном применении здоровым добровольцам сиролимуса (2 мг однократно) и вориконазола (внутри 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 $C_{\max}$ и 11-кратное увеличение AUC сиролимуса. Не рекомендуется применять сиролimus одновременно с вориконазолом.

Дилтиазем (субстрат и ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp): при одновременном приеме 10 мг препарата Рапамун® в форме раствора для приема внутрь и 120 мг дилтиазема биодоступность сиролимуса значительно повышалась. $C_{\max}$, $t_{\max}$ и AUC сиролимуса увеличивались, соответственно, в 1,4, 1,3 и 1,6 раз. Сиролimus 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. $C_{\max}$, $t_{\max}$ 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 крови увеличивались в 1,5 раза, а $t_{\max}$ 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. $C_{\max}$, $t_{\max}$ 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 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.

Каннабидиол: сообщалось о повышении концентрации сиролимуса в крови при совместном применении с каннабидиолом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении каннабидиола и препарата Рапамун[®], тщательно контролировать концентрацию сиролимуса в крови и нежелательные явления, свидетельствующие о токсичности сиролимуса (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

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, летермовир, **ингибиторы протеаз:** ритонавир, индинавир, боцепревир и талапревир).

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 P450 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-гр 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-гр 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 удлинённый $t_{1/2}$ препарата у этой категории пациентов после изменения дозы или приема нагрузочной дозы препарата Рапамун® контроль концентрации сиролимуса 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 иммуносупрессивной 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 функции 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/м² (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/анафилктоидные 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.

Одновременное применение препарата Рапамун® с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) приводило к развитию реакций по типу ангионевротического отека. Повышенный уровень сиролимуса (при одновременном применении ингибиторов АПФ или без их применения) может также усиливать ангионевротический отек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). В некоторых случаях ангионевротический отек разрешался после прекращения применения Рапамуна® или снижения дозы препарата. 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 потребуются 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.

У пациентов с задержкой функции трансплантата Рапамун® может приводить к задержке восстановления почечной функции.

Кроме того, почечную функцию следует тщательно контролировать при одновременном применении препарата Рапамун® и такролимуса. У пациентов с повышенной концентрацией креатинина в плазме крови следует соответственно скорректировать иммуносупрессивную терапию, включая отмену терапии препаратом Рапамун® и/или циклоспорином, и/или такролимусом.

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 кальциневрин-индуцированного гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпury.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение сиролимуса с сильными ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) или индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, рифабутина) не рекомендуется.

Сообщалось о повышении концентрации сиролимуса в крови при совместном применении с каннабидиолом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении каннабидиола и препарата Рапамун®, тщательно контролировать концентрацию сиролимуса в крови и нежелательные явления, свидетельствующие о токсичности сиролимуса (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Влияние на способность управления транспортом и работы с механизмами

Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые оболочкой, 1 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) [ламинированная пленка (ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ)/фольга алюминиевая].

По 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

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

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Держатель Регистрационного Удостоверения:

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Произведено:

Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия

Адрес: Литл Коннел, Ньюбридж, графство Килдэр, Ирландия
или

Произведено:

Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия

Адрес: Литл Коннел, Ньюбридж, графство Килдэр, Ирландия

Упаковано:

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Пфайзер Инновации»

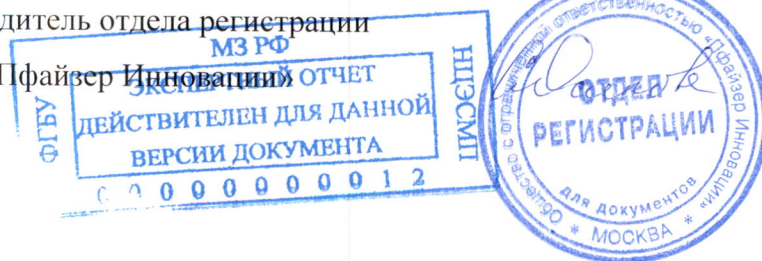
123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: +7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Руководитель отдела регистрации

ООО «Пфайзер Инновации»



С.А. Осипова