

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Рапамун®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013700/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Рапамун®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: сиролимус

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для приема внутрь

СОСТАВ

Действующее вещество: сиролимус 1,0 мг/мл.

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 — 10,8 мг, фозал 50 ПГ — 993,2 мг (фосфатидилхолин, пропиленгликоль, моно- и диглицериды, этанол, жирные кислоты сои, аскорбил пальмитат).

ОПИСАНИЕ

Раствор от светло-желтого до желтого цвета без видимых механических включений.

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 мышцам (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

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 Р-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.

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.

Аллергические реакции на арахис, сою.

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.

Рапамун® нужно постоянно принимать либо одновременно с приемом пищи, либо между приемами пищи.

Рекомендуется принимать препарат Рапамун® через 4 часа после приема микроэмульсии циклоспорина.

При хранении в холодильнике во флаконе с раствором может появиться незначительное помутнение. Если это произошло, необходимо оставить препарат на некоторое время при комнатной температуре, после чего осторожно взболтать. Наличие помутнения не влияет на качество продукта.

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.

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 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 препарата Рапамун® 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 x (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 x (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.

Инструкции по разведению

- 1) Снимите с флакона защитный колпачок - для этого сдавите колпачок с боков и поверните его. Вводите адаптер для шприца во флакон до тех пор, пока он не поравняется с верхним краем флакона. Не пытайтесь удалить уже введенный адаптер для шприца из флакона. Вставьте один из шприцев-дозаторов в отверстие адаптера (поршень шприца полностью опущен).



- 2) Наберите из флакона при помощи шприца-дозатора предписанное количество раствора препарата Рапамун[®] для перорального приема. Для этого осторожно потяните за поршень шприца-дозатора, пока нижняя граница черной линии поршня не сравняется с соответствующей отметкой на шприце-дозаторе. При наборе раствора в шприц флакон должен находиться в вертикальном положении. Если в шприце-дозаторе появились пузырьки воздуха, возвратите раствор из шприца во флакон и повторите процедуру заново.



- 3) Точно отмеренное количество препарата Рапамун[®] перенесите с помощью шприца только в стеклянный либо пластиковый сосуд, содержащий как минимум, 60 мл воды либо апельсинового сока. Никакие другие жидкости, включая грейпфрутовый сок, не должны использоваться для разведения. Энергично перемешайте и сразу выпейте. Повторно налейте в сосуд дополнительное количество воды или апельсинового сока, энергично перемешайте и сразу выпейте.



- 4) Вам может быть рекомендовано принимать препарат в определенное время дня. Если необходимо взять препарат с собой, наполните шприц-дозатор до соответствующей метки и наденьте на шприц-колпачок – при этом должен произойти щелчок (а). После этого поместите шприц-дозатор с надетым на него колпачком в футляр (б). Шприц с препаратом может храниться при комнатной температуре (не превышающей 25 °С) или в холодильнике. Набранный в шприц препарат должен быть использован в течение 24 часов.

а)



б)



Шприц-дозатор и колпачок предназначены для одноразового использования, после чего их нужно выбросить.

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.

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 возрасть 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 возрасть 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 Рапамуном®.

2. Побочные действия, наблюдавшиеся у пациентов с лимфангиолойоматозом

Безопасность препарата оценивалась в контролируемом исследовании на 89 пациентах, больных лимфангиолойоматозом, 46 из которых получали Рапамун®. Побочные действия, наблюдавшиеся в этом исследовании, согласовывались с известным профилем безопасности препарата для показания профилактики отторжения трансплантата после трансплантации почки. 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. Дополнительно наблюдалось уменьшение веса, с большей частотой у пациентов, получавших Рапамун®, чем плацебо.

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 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 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 $C_{\max}$ 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 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. 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. $C_{\max}$, $t_{\max}$ 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 телапревир).

Индукторы изофермента CYP3A4 могут ускорять метаболизм сиролимуса и снижать концентрацию сиролимуса в крови (например, лекарственное растение Зверобой продырявленный – *Hypericum perforatum*; **противосудорожные средства:** карбамазепин, фенobarбитал, 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-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 $t_{1/2}$ препарата у этой категории пациентов после изменения дозы или приема нагрузочной 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 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 функции 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/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.

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[®] у 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.

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 пурпуры.

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»).

Следует учитывать, что Рапамун® содержит этанол. Это может представлять угрозу для людей, страдающих алкоголизмом, беременных и кормящих женщин. Следует также учитывать этот факт при лечении пациентов из групп высокого риска, а именно: с заболеваниями печени или эпилепсией. Алкоголь также может изменить или усилить эффект других лекарственных препаратов.

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

Раствор для приема внутрь 1 мг/мл.

По 60 мл препарата во флакон из темного стекла. По 1 флакону, укупоренному завинчивающимся колпачком из полипропилена с вкладышем из вспененного полиэтилена низкой плотности с контролем первого вскрытия и защитой от вскрытия детьми, в комплекте с 1 адаптером для шприца помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него, которую в комплекте с 30 пластиковыми шприцами-дозаторами и колпачками к шприцам, 1 футляром для шприца вместе с инструкцией по применению помещают в потребительскую картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года в оригинальной упаковке для производителя Патеон Инк., Канада по адресу: 2100 Синтекс Корт, Миссиссога, Онтарио, Канада L5N 7K9.

2 года в оригинальной упаковке для производителя Патеон Инк., Канада по адресу: 111 Консьюмерс Драйв Уитби, Онтарио, L1N 5Z5, Канада.

30 дней после вскрытия флакона. Не использовать после даты истечения срока годности, указанной на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Патеон Инк., Канада

Адрес: 2100 Синтекс Корт, Миссиссога, Онтарио, Канада L5N 7K9

или

Патеон Инк., Канада

Адрес: 111 Консьюмерс Драйв Уитби, Онтарио, L1N 5Z5, Канада

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Пфайзер Инновации»

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

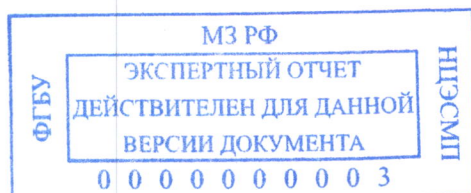
Тел.: + 7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»



С.А. Осипова



14 66 23