

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рапамун, 1 мг, таблетки, покрытые оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сиролимус.

Каждая таблетка содержит 1 мг сиролимуса.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Рапамун показан к применению для профилактики отторжения трансплантата у взрослых пациентов с низким или умеренным иммунологическим риском после трансплантации почки. Рекомендуются 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.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияПрофилактика отторжения органов при трансплантации почки

Лечение должен назначать только врач, имеющий 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.

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.

Мониторинг терапевтической концентрации лекарственного средства

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 Р-гликопротеина (Р-gp), а также после окончания их приема (см. раздел 4.5); и/или
- (3) в случае резкого снижения дозы или отмены циклоспорина, поскольку для этих групп пациентов с наибольшей вероятностью потребуется коррекция дозы.

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.

Для того чтобы минимизировать колебания концентрации сиролимуса, Рапамун следует принимать через постоянные интервалы времени по отношению к циклоспорино, 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.

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 $\times$ (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.

Особые группы пациентов

Негроидная раса

Данных для применения сиролимуса у пациентов негроидной расы недостаточно.

Лица пожилого возраста

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.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет необходимости в изменении дозы у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

При тяжелой печеночной недостаточности поддерживающую дозу препарата Рапамун рекомендуется уменьшить примерно в два раза в связи с замедленным клиренсом препарата (см. раздел 5.2). 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Рапамун у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Рапамун предназначен только для приема внутрь.

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

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

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.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к сиролимусу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

У пациентов с задержкой функции трансплантата применение сиролимуса может отсрочить восстановление функции почек.

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.

Реакции гиперчувствительности

При применении сиролимуса отмечались аллергические реакции, такие, как анафилактические/анафилактоидные реакции, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек и васкулит (см. раздел 4.8).

Лекарственные взаимодействия

Иммунодепрессанты (только пациенты с пересадкой почки)

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.

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.

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.

Применение сиролимуса, микофенолата мофетила и глюкокортикостероидов в комбинации с антителами к интерлейкин (IL)-2 рецепторам не рекомендуется при пересадке почечного трансплантата *de novo*.

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 (см. раздел 4.8).

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.

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.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы

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 нежелательных реакций, описанных в общих характеристиках этих лекарственных препаратов.

Изоферменты цитохрома P450

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

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 4.2 и 4.5).

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ангионевротический отек)

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 4.5). В

некоторых случаях ангионевротический отек разрешался после прекращения применения препарата Рапамун или снижения дозы препарата.

Вакцинация

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.

Злокачественное новообразование

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.

Инфекции

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 4.8.

В числе данных состояний нефропатия, ассоциированная с ВК вирусом и прогрессирующая 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.

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.

Нарушение функции печени

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 4.2 и 5.2). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется снижение поддерживающей дозы на половину, что определяется уменьшением клиренса.

Пациенты с пересадкой легких и печени

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.

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.

Общее действие

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).

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).

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.

Вспомогательные вещества

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтозы не следует принимать данный лекарственный препарат.

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Следует оценить соотношение риск/польза и, при необходимости, заменить Рапамун, таблетки на Рапамун, раствор для приема внутрь.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

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 сиролимус одновременно с вориконазолом (см. раздел 4.4).

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 4.2 и 4.4).

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: бромкриптин, 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, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Данные о применении препарата Рапамун у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Во время беременности препарат Рапамун следует применять лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Сведения о проникновении сиролимуса в грудное молоко человека отсутствуют. Учитывая потенциальный риск для ребенка, во время лечения препаратом Рапамун грудное вскармливание следует прекратить.

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

Исследования влияния сиролимуса на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при профилактике отторжения трансплантата после трансплантации почки

Из нежелательных реакций 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 любой нежелательной реакции может повышаться при увеличении минимальной концентрации сиролимуса в крови.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице указаны нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований, а также зарегистрированные после выхода препарата на рынок.

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота возникновения определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Большинство пациентов получали комбинированную иммунодепрессивную терапию, в состав которой входил препарат Рапамун и другие иммунодепрессанты.

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии	Пневмония, грибковые, вирусные и бактериальные инфекции, Herpes simplex, инфекции мочевыводящих путей	Сепсис, пиелонефрит, цитомегаловирусные инфекции, Herpes zoster	Инфекции, вызванные микобактериями (включая туберкулез), инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр, энтероколит, вызванный <i>Clostridium difficile</i>		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Рак кожи, сквамозноклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома	Лимфома/посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения, меланома		Нейроэндокринная карцинома кожи
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения, анемия, лейкопения	Гемолитический синдром, нейтропения	Панцитопения, тромбоцитопения, идиопатическая пурпура		
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек, анафилактические и анафилактикоидные реакции)		Аллергический васкулит	

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но < $1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но < $1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но < $1/1\,000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения метаболизма и питания	Гиперлипидемия (включая гиперхолестеринемию), гипертриглицеридемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипергликемия, сахарный диабет, задержка жидкости				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль				Синдром задней обратимой энцефалопатии*
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Перикардиальный выпот (включая гемодинамически значимые выпоты у детей и взрослых)			
Нарушения со стороны сосудов	Лимфоцеле, повышение артериального давления	Венозный тромбоз (включая тромбоз глубоких вен)	Застой лимфы		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Пневмонит, плевральный выпот, носовое кровотечение, легочная эмболия	Легочное кровотечение	Альвеолярный протеиноз легких	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, диарея, запор, тошнота	Панкреатит, стоматит, асцит			

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, акне		Экфолиативный дерматит		
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Артралгия	Остеонекроз			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия		Нефротический синдром, очаговый сегментарный гломерулосклероз		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нарушения менструального цикла (включая аменорею и меноррагию)	Кисты яичников			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферические отеки, пирексия, боль различной локализации, замедленное заживление ран, отеки				

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но < $1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но < $1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но < $1/1\,000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы				

* побочные реакции, наблюдавшиеся при пострегистрационном применении препарата.

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммунодепрессия повышает риск развития лимфомы и других злокачественных новообразований кожи (см. раздел 4.4).

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 препарат 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.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с лимфангиолейомиоматозом

Безопасность препарата оценивалась в контролируемом исследовании с участием 89 пациентов больных лимфангиолейомиоматозом, 46 из которых получали препарат Рапамун. Нежелательные реакции, 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. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся с частотой $\geq 20\%$ в группе пациентов, получавших препарат 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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 нежелательными явлениями, связанными с фармакологическим действием препарата, перечисленными в разделе 4.8. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение. Учитывая малую растворимость сиролимуса в воде и высокий уровень связывания с эритроцитами и белками,

предполагается, что препарат Рапамун не может быть в значимых количествах удален из организма с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы киназы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих).

Код АТХ: L04АН01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 подзаголовке «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), равен 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-гр. Сиролимус подвергается экстенсивному метаболизму посредством О-деметилирования и/или гидроксирования. В крови определяются семь основных

метаболитов, включая гидроксил-, диметил-, и гидроксидиметил-производные. Тем не менее в крови человека сиролimus 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.

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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В группе пациентов с различной функцией почек – от нормальной до полностью отсутствующей (пациенты на гемодиализе) фармакокинетические параметры сиролимуса были сходными.

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

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.

Дети

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.

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).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Плацебо-ядро таблетки спрессованное:

лактозы моногидрат
макрогол 8000
магния стеарат
тальк

Слой шеллака

Макрогол 20000
глицерил моноолеат (60 %)
глазурь фармацевтическая (шеллака раствор № 4)
кальция сульфат безводный

Слой инертного наполнителя:

целлюлоза микрокристаллическая (тип PH-101)
сахароза
титана диоксид (E171)

Слой активного наполнителя:

полоксамер 188
сахароза
целлюлоза микрокристаллическая (тип PH-101)
повидон K29/32

альфа-токоферола ацетат

Оболочка окрашенная:

сахароза

титана диоксид (E171)

повидон K29/32

Полировка:

воск карнаубский

Чернила красные:

шеллака раствор ~ 45 % (содержит 20 % сложных эфиров) в этаноле

краситель железа оксид красный (E172)

изопропиловый спирт

бутанол

пропиленгликоль

аммиак водный

симетикон

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) [ламинированная пленка (ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ)/фольга алюминиевая].

По 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

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

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Электронная почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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