

## Состав и форма выпуска

Раствор для приема внутрь от бледно-желтого до желтого цвета, без видимых механических включений.

1 мл содержит *активное вещество* сиролимус 1 мг.

*Вспомогательные вещества:* полисорбат 80 - 10.8 мг, фозал 50 ПГ - 993.2 мг (фосфатидилхолин, пропиленгликоль, моно- и диглицериды, этанол, жирные кислоты сои, аскорбил пальмитат).

## Фармакологическое действие

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

## Фармакокинетика

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

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

Сиролимус является субстратом как для изофермента CYP3A4, так и для Р-гликопротеина. Сиролимус подвергается экстенсивному метаболизму посредством О-деметилирования и/или гидроксилирования. В крови определяются 7 основных метаболитов, включая гидроксил-, диметил-, и гидроксидиметил-производные. Тем не менее, в крови человека сиролимус является основным компонентом препарата, который более чем на 90% определяет иммунодепрессивное действие Рапамуна. После однократного приема [<sup>14</sup>C]-сиролимуса здоровыми добровольцами основная часть (91.1%) препарата, меченного радиоизотопом, была обнаружена в кале, и лишь небольшая часть (2.2%) экскретировалась с мочой.

У находящихся на диализе детей (со снижением скорости клубочковой фильтрации на 30-50%) 5-11 лет и 12-18 лет было отмечено, что среднее, нормализованное по массе тела, отношение клиренса к фильтрации (CL/F) выше в младшей возрастной группе (580 мл/ч/кг), по сравнению со старшей возрастной группой (450 мл/час/кг), тогда как у взрослых соответствующее значение составляет 287 мл/ч/кг. В пределах каждой возрастной группы отмечается изменчивость данного показателя в широких пределах.

У пациентов с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести (классы А или В по шкале Чайлд-Пью) средние значения AUC и T<sub>1/2</sub> 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 оценку фармакокинетики сиролимуса не проводили.

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

## **Показания препарата Рапамун**

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

## **Режим дозирования**

Препарат назначают только для приема внутрь.

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

Терапию следует проводить под наблюдением врача-трансплантолога.

*Начальная терапия (в течение 2-3 месяцев после трансплантации):* при обычном режиме

приема, как можно скорее после трансплантации, внутрь однократно назначают ударную дозу 6 мг, с последующим назначением 2 мг 1 раз/сут. Впоследствии дозу Рапамуна подбирают индивидуально таким образом, чтобы минимальная концентрация сиролимуса в крови составляла от 4 нг/мл до 12 нг/мл (хроматографический метод). Лечение Рапамуном продолжают на фоне одновременного постепенного снижения дозы ГКС и микроэмульсии циклоспорина.

В течение первых 2-3 месяцев после трансплантации минимальные концентрации циклоспорина рекомендуется поддерживать в пределах 150-400 нг/мл (иммунный метод определения концентрации).

*Поддерживающая терапия:* через 4-8 недель после начала лечения циклоспорином его дозу следует постепенно снижать вплоть до полной отмены, а дозу Рапамуна подбирать таким образом, чтобы минимальные концентрации в крови составляли от 12 нг/мл до 20 нг/мл (хроматографический метод). Рапамун следует принимать вместе с ГКС. Пациентам, у которых отмена циклоспорина оказалась неудачной, либо невозможна длительность совместной терапии циклоспорином и Рапамуном составляет не более 3 месяцев. В клинически оправданных ситуациях таким пациентам следует отменить Рапамун и назначить альтернативный режим терапии иммунодепрессантами.

Данных для применения сиролимуса у пациентов негроидной расы недостаточно.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) опыт применения препарата Рапамун недостаточен, чтобы определить, существуют ли различия в ответе на терапию между пациентами данной возрастной группы и более молодыми. У 35 пациентов старше 65 лет после пересадки почки минимальные концентрации сиролимуса не отличались от соответствующих концентраций у 822 пациентов от 18 до 65 лет. Результаты, полученные при назначении таблеток Рапамуна 12 пациентам в возрасте старше 65 лет после трансплантации почек, также соответствовали результатам, полученным для взрослых пациентов (n=167) в возрасте от 18 до 65 лет.

У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.

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

Мониторинг терапевтической концентрации сиролимуса

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

Для оптимизации терапии требуется мониторинг терапевтической концентрации сиролимуса у всех пациентов. Концентрацию сиролимуса в крови необходимо контролировать особенно тщательно у следующих групп пациентов: (1) пациенты с нарушением функции печени; (2) в период одновременного назначения индукторов или ингибиторов системы цитохрома CYP3A4, а также после окончания их приема; (3) в случае резкого снижения дозы или отмены циклоспорина, поскольку для этих групп пациентов с

наибольшей вероятностью потребуются модификация дозы.

Чтобы минимизировать колебания концентрации сиролимуса Рапамун следует принимать через постоянные интервалы по отношению к циклоспорино, а именно через 4 ч после приема циклоспорина.

В оптимальном случае подбор дозы Рапамуна должен быть основан на более чем однократном измерении минимальной концентрации, выполненном не ранее, чем через 5 дней после последнего изменения дозы.

Пациенты могут быть переведены на таблетки после лечения раствором для приема внутрь на основе точного пересчета количества препарата  $\\\"мг на мг\\\"$ . После перевода пациента на другую лекарственную форму или другой режим дозирования рекомендуется измерять минимальную концентрацию сиролимуса в течение 1-2 недель

*После отмены циклоспорина* рекомендуется поддерживать минимальную концентрацию сиролимуса в крови на уровне 12-20 нг/мл (хроматографический метод). Циклоспорин ингибирует метаболизм сиролимуса, поэтому если доза Рапамуна не будет увеличена, то концентрация сиролимуса после отмены циклоспорина уменьшится. В среднем, доза Рапамуна должна быть в 4 раза выше с учетом отсутствия фармакокинетического взаимодействия (2-кратное повышение) и повышенной потребности в иммунодепрессивном действии в отсутствие циклоспорина (2-кратное повышение). Скорость повышения дозы Рапамуна должна соответствовать скорости отмены циклоспорина.

При необходимости коррекции дозы при поддерживающей терапии (после отмены циклоспорина) ее можно провести у большинства пациентов по следующей формуле: новая доза Рапамуна = текущая доза  $\times$  (желаемая концентрация/текущая концентрация). Ударную дозу следует применять в дополнение к поддерживающей дозе, если требуется значительно увеличить минимальную концентрацию сиролимуса: ударная доза Рапамуна =  $3 \times$  (новая поддерживающая доза - текущая поддерживающая доза). Максимальная суточная доза Рапамуна составляет 40 мг. Если рассчитанная суточная доза превышает 40 мг из-за ударной дозы, то ударную дозу следует разделить на 2 дня. Мониторинг минимальной концентрации сиролимуса рекомендуется, по крайней мере, в течение 3-4 дней после назначения ударной дозы.

Рекомендованные концентрации минимальных суточных концентраций сиролимуса определены с помощью хроматографических методов. В клинической практике для определения концентрации сиролимуса в цельной крови используют как хроматографические, так и иммуноферментные методы. Результаты этих методов не взаимозаменяемы. Коррекцию дозы следует проводить с учетом метода, который использован для определения минимальных концентраций сиролимуса.

При подборе дозы препарата Рапамун следует ориентироваться не только на результаты мониторинга терапевтических концентраций, но и принимать во внимание клинические симптомы, результаты гистологических исследований и лабораторные данные.

Циклоспорин и некоторые другие лекарственные и нелекарственные вещества могут влиять на действие сиролимуса.

## Инструкции по разведению раствора для приема внутрь

1. Снять с флакона защитный колпачок - для этого сдвинуть колпачок с боков и повернуть его. Адаптер для шприца следует вводить во флакон до тех пор, пока он не поравняется с верхним краем флакона. Не следует пытаться удалить уже введенный адаптер для шприца из флакона. Вставить один из шприцев-дозаторов в отверстие адаптера (поршень шприца полностью опущен).
2. Набрать из флакона при помощи шприца-дозатора предписанное количество раствора Рапамуна для приема внутрь. Для этого следует осторожно потянуть 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, то следует возвратить раствор из шприца во флакон и повторить процедуру заново.
3. Точно отмеренное количество Рапамуна следует перенести с помощью шприца только в стеклянный или в пластиковый сосуд, содержащий, как минимум, 60 мл воды или апельсинового сока. Никакие другие жидкости, включая грейпфрутовый сок, не следует использовать для разведения. Энергично перемешать и сразу выпить. Повторно налить в сосуд дополнительное количество воды или апельсинового сока, энергично перемешать и сразу выпить.
4. В случае необходимости приема препарата в определенное время дня, пациент должен взять препарат с собой. Наполнить шприц-дозатор до соответствующей метки и надеть на шприц-колпачок - при этом должен произойти щелчок. После этого поместить шприц-дозатор с надетым на него колпачком в футляр. Шприц с препаратом можно хранить при комнатной температуре (не превышающей 25°C) или в холодильнике. Набранный в шприц препарат должен быть использован в 24 ч.

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

## Побочное действие

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

Частота проявления любого побочного эффекта может повышаться при увеличении минимальной концентрации сиролимуса в крови. В приведенной ниже таблице указаны побочные явления, выявленные в ходе клинических исследований, а также зарегистрированные после выхода препарата на рынок. Перечисленные побочные явления разделены в соответствии с органной принадлежностью и частотой проявления и представлены в таблице в порядке уменьшения серьезности заболевания. В этот список включены лишь те побочные явления, которые, по крайней мере, предположительно могут иметь причинную взаимосвязь с терапией препаратом Рапамун.

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

|                                                                    | Очень часто<br>(≥10%) | Часто (≥1/100 до < 1/10)                                                                                                                                                                      | Иногда (≥1/1000 до <1/100)                                    | Редко (≥1/10 000) |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|
| Инфекции и инвазии<br><br>Инфекции мочевыводящих путей             |                       | Сепсис, пневмония, пиелонефрит, простой герпес, грибковые, вирусные и бактериальные инфекции (вызванные микобактериями, вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом и вирусом Varicella zoster) |                                                               |                   |
| Опухоли доброкачественные, злокачественные и неспецифические       |                       | Рак кожи                                                                                                                                                                                      | Лимфома/посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения |                   |
| Системы кроветворения (включая тромбоцитопения, полицитоз, анемия) |                       | Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром, лейкопения, нейтропения                                                                                           | Панцитопения                                                  |                   |

|                                        |                          |                                                                                                         |                                                                                                         |                                                                                   |
|----------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны пищеварительной системы     | Боли в животе, диспепсия | Нарушение функциональных проб печени, стоматит                                                          | Панкреатит                                                                                              |                                                                                   |
| Аллергические реакции                  |                          |                                                                                                         |                                                                                                         | Анафилактические реакции, ангионевротический отек, эксфолиативный аллергический в |
| Со стороны обмена веществ              |                          | Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия (гиперлипидемия), гипокалиемия, гипофосфатемия, гипергликемия |                                                                                                         |                                                                                   |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы | Лимфоцеле                | Тахикардия, тромбоз глубоких вен                                                                        | Экссудативный перикардит (включая гемодинамически значимые выпоты у детей и взрослых), легочная эмболия | Застой лимфы                                                                      |
| Со стороны дыхательной системы         |                          | Пневмонит, плевральный выпот, носовое кровотечение                                                      | Легочное кровотечение                                                                                   |                                                                                   |
| Дерматологические реакции              |                          | Акне                                                                                                    | Сыпь                                                                                                    |                                                                                   |
| Со стороны костно-мышечной системы     | Артралгия                | Остеонекроз                                                                                             |                                                                                                         |                                                                                   |
| Со стороны мочевыделительной системы   |                          | Протеинурия                                                                                             | Нефротический синдром                                                                                   |                                                                                   |

|                                     |                                                            |                                                                                      |  |  |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Со стороны<br>органов<br>в<br>целом | Периферические<br>отеки                                    | Замедленное<br>заживление ран,<br>отеки, повышение<br>температуры тела<br>более 38°C |  |  |
|                                     | Повышение<br>активности ЛДГ<br>лабораторных<br>показателей | Повышение<br>активности АЛТ и АСТ                                                    |  |  |

Иммунодепрессия повышает риск развития лимфомы и других злокачественных новообразований кожи.

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

Отмечались случаи интерстициальных заболеваний легких (в т.ч. пневмонит и иногда облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией и фиброз легких), в некоторых случаях с летальным исходом при неидентифицированном возбудителе, у пациентов, получавших иммунодепрессивную терапию, включая Рапамун. В некоторых случаях отмена Рапамуна или снижение дозы приводили к устранению интерстициального легочного процесса. Риск заболевания может 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 пациентов с замедленной функцией трансплантата прием сиролимуса может привести к замедлению восстановления функции почек.

## Противопоказания к применению

- детский возраст (недостаточно опыта применения, имеются только ограниченные данные);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

## Применение при беременности и кормлении грудью

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

Эффективную контрацепцию необходимо начинать до лечения Рапамуном и продолжать в

период лечения, а также в течение 12 недель после его окончания.

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

## **Применение при нарушениях функции печени**

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

## **Применение при нарушениях функции почек**

У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.

## **Применение у детей**

Противопоказание: детский возраст (недостаточно опыта применения, имеются только ограниченные данные).

## **Применение у пожилых пациентов**

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) опыт применения препарата Рапамун недостаточен, чтобы определить, существуют ли различия в ответе на терапию между пациентами данной возрастной группы и более молодыми. У 35 пациентов старше 65 лет после пересадки почки минимальные концентрации сиролимуса не отличались от соответствующих концентраций у 822 пациентов от 18 до 65 лет. Результаты, полученные при назначении таблеток Рапамуна 12 пациентам в возрасте старше 65 лет после трансплантации почек, также соответствовали результатам, полученным для взрослых пациентов (n=167) в возрасте от 18 до 65 лет.

## **Особые указания**

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

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

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

Фармакокинетика Рапамуна в организме пациентов с тяжелыми нарушениями функции

печени не изучалась. У пациентов с нарушением функции печени следует тщательно контролировать уровень минимальной концентрации сиролимуса в крови.

В результате чрезмерного угнетения иммунной системы возможно повышение восприимчивости к инфекциям, в т.ч. к инфекциям, вызываемым условно патогенными микроорганизмами, вероятными последствиями являются сепсис и летальный исход.

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

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

Имеются сообщения о расхождении краев бронхиального анастомоза у пациентов с трансплантированными *de novo* легкими, в большинстве случаев с летальным исходом, при применении сиролимуса в составе иммунодепрессивной терапии.

У пациентов, получавших Рапамун, описаны случаи задержки жидкости, в частности, периферические отеки, застой лимфы, плевральный выпот и экссудативный перикардит (включая гемодинамически значимые выпоты у детей и взрослых).

При применении сиролимуса отмечались аллергические реакции, такие как анафилактические/анафилактоидные реакции, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек и васкулит.

Имеются сообщения о случаях пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* у пациентов, не получавших антимикробную профилактику. В связи с этим, в течение первых 12 месяцев после трансплантации необходимо проводить антимикробную профилактику, направленную против *Pneumocystis carinii*.

В течение 3 месяцев после трансплантации целесообразна профилактика цитомегаловирусной инфекции.

Применение Рапамуна у больных после пересадки почки сопровождалось повышением уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке, в некоторых случаях требовавшим медикаментозной коррекции. Пациенты, получающие Рапамун, нуждаются в контроле с целью выявления возможной гиперлипидемии. В случае, если гиперлипидемия установлена, следует принять соответствующие меры, включающие диету, физические упражнения и прием препаратов, снижающих уровень холестерина. Перед назначением иммунодепрессантов, включая Рапамун, а также при решении вопроса о продолжении лечения Рапамуном пациентов с тяжелой стойкой гиперлипидемией необходимо оценить соотношение риска и пользы данного вида терапии.

Отмечена хорошая переносимость Рапамуна в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы и/или фибратами. В период лечения Рапамуном в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или фибратами необходимо наблюдать за пациентами в связи с возможным развитием рабдомиолиза и других побочных эффектов, описанных в

инструкциях по медицинскому применению этих лекарственных средств.

При совместном применении Рапамуна и циклоспорина необходим мониторинг функции почек. Следует иметь в виду, что для пациентов с повышенным уровнем креатинина в сыворотке потребуется коррекция схемы лечения иммунодепрессантами. С осторожностью назначать одновременно с другими лекарственными средствами, неблагоприятно влияющими на функцию почек.

У пациентов, получавших терапию Рапамуном и циклоспорином более 3 месяцев, отмечались более высокие концентрации креатинина в сыворотке и более низкий уровень клубочковой фильтрации, по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими циклоспорин и плацебо или циклоспорин и азатиоприн. У пациентов после успешной отмены циклоспорина отмечался более низкий уровень креатинина в сыворотке и более высокий уровень клубочковой фильтрации по сравнению с пациентами, продолжавшими получать циклоспорин. До получения дополнительных клинических данных не рекомендуется совместное назначение циклоспорина и Рапамуна в качестве поддерживающей терапии.

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

Рекомендуется периодически контролировать содержание белка в моче.

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

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

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

## **Передозировка**

В настоящее время информация о случаях передозировки минимальна.

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

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

## **Лекарственное взаимодействие**

В стенке кишечника и печени сиролимус подвергается экстенсивному метаболизму под действием изофермента CYP3A4. Кроме того, сиролимус является субстратом для локализуемого в тонком кишечнике Р-гликопротеина, при участии которого

осуществляется выведение многих лекарственных средств. Поэтому вещества, воздействующие на эти белки, способны влиять на всасывание сиролимуса и его последующее выведение. Ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, вориконазол, итраконазол, телитромицин или кларитромицин) снижают метаболизм сиролимуса, что приводит к повышению его концентрации. Индукторы изофермента CYP3A4 (рифампицин или рифабутин) усиливают метаболизм сиролимуса, снижая его концентрацию. Не рекомендуется назначать сиролимус одновременно с мощными индукторами или ингибиторами CYP3A4.

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

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

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

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

При одновременном приеме Рапамуна в дозе 10 мг в форме раствора для приема внутрь и дилтиазема в дозе 120 мг биодоступность сиролимуса значительно изменялась.  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  и AUC сиролимуса увеличивались соответственно в 1.4, 1.3 и 1.6 раз. Сиролимус не изменял фармакокинетику дилтиазема и его метаболитов дезацетилдилтиазема и десметилдилтиазема. При назначении дилтиазема необходимо контролировать концентрацию сиролимуса в крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

При назначении верапамила (ингибитор CYP3A4) в многократных дозах и сиролимуса в форме раствора для приема внутрь скорость и степень всасывания обоих соединений значительно изменялась.  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  и AUC сиролимуса в цельной крови увеличивались

соответственно в 2.3, 1.1 и 2.2 раза. Значения  $C_{\max}$  и AUC S-(-)-верапамила в плазме увеличивались в 1.5 раза, а  $T_{\max}$  уменьшалось на 24%. Следует контролировать концентрацию сиролимуса в крови и, при необходимости, снижать дозы обоих лекарственных средств.

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

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

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

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

Хотя *in vitro* сиролимус ингибирует активность изоферментов микросомальной системы цитохрома P450 у человека (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5), подавление активности этих изоферментов *in vivo* маловероятно, поскольку для этого концентрации сиролимуса должны быть значительно выше, чем у пациентов, получающих препарат в терапевтических дозах. Ингибиторы Р-гликопротеина могут уменьшать высвобождение сиролимуса из клеток кишечника и способствовать повышению его концентрации в крови.

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

Фармакокинетическое взаимодействие может наблюдаться с желудочно-кишечными прокинетическими средствами, такими как цизаприд, метоклопрамид.

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия сиролимуса с ацикловиром, аторвастатином, дигоксином, глибенкламидом, метилпреднизолоном, нифедипином, преднизолоном и триметопримом/сульфаметоксазолом.

При одновременном применении Рапамуна с ингибиторами кальциневрина возможно повышение риска гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпур/тромботической микроангиопатии, индуцируемых

ингибиторами кальциневрина.

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

## **Условия хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C. При хранении в оригинальной упаковке срок годности - 2 года.

После вскрытия флакона срок годности - 30 дней.

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 препарата.

## **Условия реализации**

Препарат отпускается по рецепту.