

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 ± 16 ч, а средняя C_{ss} достигалась через 5-7 дней. Коэффициент, отражающий соотношение концентрации в крови к концентрации в плазме, равняется 36. Это свидетельствует о том, что сиролимус в значительной степени накапливается в форменных элементах крови.

Сиролимус является субстратом как для изофермента CYP3A4, так и для 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 [^{14}C]-сиролимуса здоровыми добровольцами основная часть (91.1%) препарата, меченного радиоизотопом, была обнаружена в кале, и лишь небольшая часть (2.2%) экскретировалась с мочой.

У находящихся на диализе детей (со снижением скорости клубочковой фильтрации на 30-50%) 5-11 лет и 12-18 лет было отмечено, что среднее, нормализованное по массе тела, отношение клиренса к фильтрации (CL/F) выше в младшей возрастной группе (580 мл/ч/кг), по сравнению со старшей возрастной группой (450 мл/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 $T_{1/2}$ 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 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 $\\text{\\\"мг на мг\\\"}$. 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 (≥10%)	Часто (≥1/100 до < 1/10)	Иногда (≥1/1000 до <1/100)	Редко (≥1/10 000)
Инфекции и инвазии Инфекции мочевыводящих путей		Сепсис, пневмония, пиелонефрит, простой герпес, грибковые, вирусные и бактериальные инфекции (вызванные микобактериями, вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом и вирусом Varicella zoster)		
Опухоли доброкачественные, злокачественные и неспецифические		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, диарея	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 организма в целом	Периферические отеки	Замедленное заживление ран, отеки, повышение температуры тела более 38°C		
	Повышение активности ЛДГ лабораторных показателей	Повышение 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 локализирующегося 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.