ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА
Мимпара
(таблетки покрытые пленочной оболочкой)

Регистрационный номер: ЛСР-001784/08

Изменение № 1

Срок введения изменений с "09" 03 2010 г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамические свойства** Кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток паращитовидной железы, являются основными регуляторами секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Цинакалцет обладает кальцимиметическим действием, непосредственно снижающим концентрацию ПТГ, повышая чувствительность данного рецептора к внеклеточному кальцию. Снижение концентрации ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови. Снижение концентрации ПТГ коррелирует с концентрацией цинакалцета. Вскоре после введения цинакалцета концентрация ПТГ начинает понижаться; при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 часов после введения дозы, что соответствует максимальной концентрации цинакалцета (C_{max}). После этого концентрация цинакалцета начинает снижаться, а концентрация ПТГ увеличивается в течение 12 часов после введения дозы, и затем супрессия ПТГ остается примерно на одном и том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования один раз в день. Концентрация ПТГ в клинических	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамические свойства** Кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток паращитовидной железы, являются основными регуляторами секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Цинакалцет обладает кальцимиметическим действием, непосредственно снижающим концентрацию ПТГ, повышая чувствительность данного рецептора к внеклеточному кальцию. Снижение концентрации ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови. Снижение концентрации ПТГ коррелирует с концентрацией цинакалцета. Вскоре после введения цинакалцета концентрация ПТГ начинает понижаться; при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 часов после введения дозы, что соответствует максимальной концентрации цинакалцета (C_{max}). После этого концентрация цинакалцета начинает снижаться, а концентрация ПТГ увеличивается в течение 12 часов после введения дозы, и затем супрессия ПТГ остается примерно на одном и том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования один раз в день. Концентрация ПТГ в клинических

Старая редакция	Новая редакция
исследованиях препарата Мимпара измерялась в конце интервала дозирования. После достижения состояния равновесия концентрация кальция в сыворотке остается на постоянном уровне в течение всего интервала между приемами препарата. *Вторичный гиперпаратиреоз* Три клинических исследования продолжительностью шесть месяцев (двойные-слепые, плацебо-контролируемые) включали пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, с неконтролируемой формой вторичного гиперпаратиреоза (1136 пациентов). Средние начальные показатели концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в трех клинических исследованиях составляли 733 и 683 пг/мл (77,8 и 72,4 пмоль/л) в группах цинакалцета и плацебо соответственно, 66% пациентов принимали витамин D перед включением в исследование, и > 90% принимали препараты, связывающие фосфаты. У пациентов, принимающих цинакалцет, отмечалось значительное снижение концентрации иПТГ, кальция и фосфора в сыворотке, кальций-фосфорного произведения (Ca x P) по сравнению с пациентами в группе плацебо, которые получали стандартную терапию. Снижение концентрации иПТГ и Ca x P поддерживалось на протяжении 12 месяцев терапии. Цинакалцет снижал концентрации иПТГ, кальция и фосфора и Ca x P, независимо от начальных концентраций иПТГ или Ca x P, режима диализа (перитонеальный диализ по сравнению с гемодиализом), продолжительности диализа, и от того, применялся или нет витамин D. Снижение концентрации ПТГ ассоциировалось с незначимым снижением концентраций маркеров костного метаболизма (специфической костной щелочной фосфатазы, N-телопептидов,	исследованиях препарата Мимпара измерялась в конце интервала дозирования. После достижения состояния равновесия концентрация кальция в сыворотке остается на постоянном уровне в течение всего интервала между приемами препарата. *Вторичный гиперпаратиреоз* Три клинических исследования продолжительностью шесть месяцев (двойные-слепые, плацебо-контролируемые) включали пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, с неконтролируемой формой вторичного гиперпаратиреоза (1136 пациентов). Средние начальные показатели концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в трех клинических исследованиях составляли 733 и 683 пг/мл (77,8 и 72,4 пмоль/л) в группах цинакалцета и плацебо соответственно, 66% пациентов принимали витамин D перед включением в исследование, и > 90% принимали препараты, связывающие фосфаты. У пациентов, принимающих цинакалцет, отмечалось значительное снижение концентрации иПТГ, кальция и фосфора в сыворотке, кальций-фосфорного произведения (Ca x P) по сравнению с пациентами в группе плацебо, которые получали стандартную терапию. Снижение концентрации иПТГ и Ca x P поддерживалось на протяжении 12 месяцев терапии. Цинакалцет снижал концентрации иПТГ, кальция и фосфора и Ca x P, независимо от начальных концентраций иПТГ или Ca x P, режима диализа (перитонеальный диализ по сравнению с гемодиализом), продолжительности диализа, и от того, применялся или нет витамин D. Снижение концентрации ПТГ ассоциировалось с незначимым снижением

Старая редакция	Новая редакция
обновления костной ткани и костного фиброза). При проведении ретроспективного анализа пула данных, собранных по итогам 6 и 12-месячных клинических исследований, с помощью метода Каплана-Мейера, показатели костных переломов и паратиреоидэктомий были ниже в группе цинакалцета по сравнению с контрольной группой. Предварительные исследования в отношении пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом, не находящихся на диализе, указывают на то, что цинакалцет снижал концентрации ПТГ аналогичным образом, как у пациентов с диагнозом терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на диализе. Однако, для пациентов с почечной недостаточностью в пре-диализной стадии не были установлены эффективность, безопасность, оптимальные дозировки и целевые значения терапии. Данные исследования показали, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе и получающих цинакалцет, существует больший риск развития гипокальциемии по сравнению с диализными пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности, получающими цинакалцет, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или остаточной функцией почек. *Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз (ГПТ)* В ходе основного исследования, 46 пациентов (29 пациентов с диагнозом карцинома паращитовидных желез, и 17 с первичным ГПТ (у которых паратиреоидэктомия не дала результатов или противопоказана) получали цинакалцет до 3 лет (в среднем 328 дней для пациентов с карциномой паращитодидной железы и 347 дней для пациентов с первичным ГПТ). Цинакалцет применялся в дозах от 30 мг	концентраций маркеров костного метаболизма (специфической костной щелочной фосфатазы, N-телопептидов, обновления костной ткани и костного фиброза). При проведении ретроспективного анализа пула данных, собранных по итогам 6 и 12-месячных клинических исследований, с помощью метода Каплана-Мейера, показатели костных переломов и паратиреоидэктомий были ниже в группе цинакалцета по сравнению с контрольной группой. Предварительные исследования в отношении пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом, не находящихся на диализе, указывают на то, что цинакалцет снижал концентрации ПТГ аналогичным образом, как у пациентов с диагнозом терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на диализе. Однако, для пациентов с почечной недостаточностью в пре-диализной стадии не были установлены эффективность, безопасность, оптимальные дозировки и целевые значения терапии. Данные исследования показали, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе и получающих цинакалцет, существует больший риск развития гипокальциемии по сравнению с диализными пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности, получающими цинакалцет, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или остаточной функцией почек. *Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз (ГПТ)* В ходе основного исследования, 46 пациентов (29 пациентов с диагнозом карцинома паращитовидных желез, и 17 с первичным ГПТ (у которых паратиреоидэктомия не дала результатов или противопоказана) получали

Старая редакция	Новая редакция
два раза в сутки до 90 мг четыре раза в сутки. Основной целью терапии было снижение концентрации кальция в сыворотке крови на ≥1 мг/дл (≥ 0,25 ммоль/л). У пациентов с карциномой паращитовидных желез средняя концентрация кальция снижалась с 14,1 мг/дл до 12,4 мг/дл (3,5 ммоль/л - 3,1 ммоль/л), в то время как у пациентов с первичным ГПТ концентрация кальция в сыворотке крови снизилась с 12,7 мг/дл до 10,4 мг/дл(3,2 ммоль/л до 2,6 ммоль/л). У восемнадцати пациентов из 29 (62%) с карциномой паращитовидной железы и 15 из 17 пациентов (88%) с первичным ГПТ достигнуто снижение концентрации кальция в сыворотке на ≥1 мг/дл (≥ 0,25 ммоль/л). **Фармакокинетические свойства** После перорального приема препарата Мимпара, максимальная концентрация (C_{max}) цинакалцета в плазме крови достигается примерно через 2-6 часов. Абсолютная биодоступность цинакалцета при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно 20-25%. Прием препарата Мимпара вместе с пищей увеличивал биодоступность цинакалцета примерно на 50–80%. Подобное повышение концентрации цинакалцета в плазме крови наблюдалось независимо от содержания жира в пище. Снижение концентрации цинакалцета происходит в два этапа; первоначальный период полувыведения составляет примерно 6 часов, окончательный период полувыведения составляет от 30 до 40 часов. Равновесное состояние достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} цинакалцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования 30-180 мг один раз в день. При дозировках свыше 200 мг наблюдается	цинакалцет до 3 лет (в среднем 328 дней для пациентов с карциномой паращитовидной железы и 347 дней для пациентов с первичным ГПТ). Цинакалцет применялся в дозах от 30 мг два раза в сутки до 90 мг четыре раза в сутки. Основной целью терапии было снижение концентрации кальция в сыворотке крови на ≥1 мг/дл (≥ 0,25 ммоль/л). У пациентов с карциномой паращитовидных желез средняя концентрация кальция снижалась с 14,1 мг/дл до 12,4 мг/дл (3,5 ммоль/л - 3,1 ммоль/л), в то время как у пациентов с первичным ГПТ концентрация кальция в сыворотке крови снизилась с 12,7 мг/дл до 10,4 мг/дл(3,2 ммоль/л до 2,6 ммоль/л). У восемнадцати пациентов из 29 (62%) с карциномой паращитовидной железы и 15 из 17 пациентов (88%) с первичным ГПТ достигнуто снижение концентрации кальция в сыворотке на ≥1 мг/дл (≥ 0,25 ммоль/л). **Фармакокинетические свойства** После перорального приема препарата Мимпара, максимальная концентрация (C_{max}) цинакалцета в плазме крови достигается примерно через 2-6 часов. Абсолютная биодоступность цинакалцета при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно 20-25%. Прием препарата Мимпара вместе с пищей увеличивал биодоступность цинакалцета примерно на 50–80%. Подобное повышение концентрации цинакалцета в плазме крови наблюдалось независимо от содержания жира в пище. Снижение концентрации цинакалцета происходит в два этапа; первоначальный период полувыведения составляет примерно 6 часов, окончательный период полувыведения составляет от 30 до 40 часов. Равновесное состояние достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Увеличение

Старая редакция	Новая редакция
насыщение абсорбции, вероятно, вследствие плохой растворимости. Фармакокинетические параметры цинакалцета не изменяются со временем. Отмечается высокий объем распределения (приблизительно 1000 литров), что указывает на обширное распределение. Цинакалцет примерно на 97% связывается с белками плазмы и распределяется на минимальном уровне в эритроцитах. Цинакалцет метаболизируется микросомальными ферментами печени, преимущественно CYP3A4 и CYP1A2 (роль CYP1A2 не была подтверждена клиническими методами). Основные циркулирующие метаболиты неактивны. Согласно данным исследований *in vitro*, цинакалцет является мощным ингибитором CYP2D6, однако, при концентрациях, достигавшихся в клинических условиях, цинакалцет не подавляет активности других ферментов CYP, в том числе CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, и CYP3A4, и также не является индуктором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. После введения здоровым добровольцам 75 мг меченой радиоизотопным методом дозы, цинакалцет подвергался быстрому и значительному окислительному метаболизму с последующей конъюгацией. Выведение радиоактивности происходило в основном в результате выведения метаболитов через почки. Примерно 80% вводимой дозы обнаруживалось в моче и 15% в фекалиях. *Пожилые:* в фармакокинетике цинакалцета не отмечено клинически значимых различий, связанных с возрастом больных. *Почечная недостаточность:* фармакокинетический профиль цинакалцета при почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степеней, и при гемодиализе или перитонеальном диализе, сопоставим с фармакокинетическим профилем препарата у здоровых добровольцев.	площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} цинакалцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования 30-180 мг один раз в день. При дозировках свыше 200 мг наблюдается насыщение абсорбции, вероятно, вследствие плохой растворимости. Фармакокинетические параметры цинакалцета не изменяются со временем. Отмечается высокий объем распределения (приблизительно 1000 литров), что указывает на обширное распределение. Цинакалцет примерно на 97% связывается с белками плазмы и распределяется на минимальном уровне в эритроцитах. Цинакалцет метаболизируется микросомальными ферментами печени, преимущественно CYP3A4 и CYP1A2 (роль CYP1A2 не была подтверждена клиническими методами). Основные циркулирующие метаболиты неактивны. Согласно данным исследований *in vitro*, цинакалцет является мощным ингибитором CYP2D6, однако, при концентрациях, достигавшихся в клинических условиях, цинакалцет не подавляет активности других ферментов CYP, в том числе CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, и CYP3A4, и также не является индуктором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. После введения здоровым добровольцам 75 мг меченой радиоизотопным методом дозы, цинакалцет подвергался быстрому и значительному окислительному метаболизму с последующей конъюгацией. Выведение радиоактивности происходило в основном в результате выведения метаболитов через почки. Примерно 80% вводимой дозы обнаруживалось в моче и 15% в фекалиях. *Пожилые:* в фармакокинетике цинакалцета не отмечено клинически значимых различий, связанных с возрастом больных.

Старая редакция	Новая редакция
Печеночная недостаточность: печеночная недостаточность легкой степени не оказывает заметного влияния на фармакокинетику цинакалцета. По сравнению с группой с нормальной функцией печени, средние показатели AUC цинакалцета были примерно в два раза выше в группе с умеренными нарушениями функции печени, и примерно в 4 раза выше при печеночной недостаточности тяжелой степени. Средний период полувыведения цинакалцета у пациентов с умеренной и тяжелой степенями печеночной недостаточности, пролонгируется соответственно на 33% и 70%. Печеночная недостаточность не влияет на степень связывания цинакалцета с белками. Поскольку подбор доз проводится на основании параметров эффективности и безопасности, для пациентов с печеночной недостаточностью, не требуется проводить дополнительной коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания и меры предосторожности»). *Пол:* Клиренс цинакалцета может быть ниже у женщин, чем у мужчин. Поскольку подбор доз проводится индивидуально, не требуется проводить дополнительную коррекцию дозы в зависимости от пола пациента. *Дети и подростки:* фармакокинетика цинакалцета не изучалась у пациентов моложе 18 лет. *Курение:* клиренс цинакалцета выше у курильщиков, чем у некурящих. По всей видимости, это обусловлено индукцией метаболизма, проходящего при участии CYP1A2. Если пациент прекращает или начинает курить во время терапии, концентрация цинакалцета в плазме может измениться и может потребоваться коррекция дозы.	*Почечная недостаточность:* фармакокинетический профиль цинакалцета при почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степеней, и при гемодиализе или перитонеальном диализе, сопоставим с фармакокинетическим профилем препарата у здоровых добровольцев. *Печеночная недостаточность:* печеночная недостаточность легкой степени не оказывает заметного влияния на фармакокинетику цинакалцета. По сравнению с группой с нормальной функцией печени, средние показатели AUC цинакалцета были примерно в два раза выше в группе с умеренными нарушениями функции печени, и примерно в 4 раза выше при печеночной недостаточности тяжелой степени. Средний период полувыведения цинакалцета у пациентов с умеренной и тяжелой степенями печеночной недостаточности, пролонгируется соответственно на 33% и 70%. Печеночная недостаточность не влияет на степень связывания цинакалцета с белками. Поскольку подбор доз проводится на основании параметров эффективности и безопасности, для пациентов с печеночной недостаточностью, не требуется проводить дополнительной коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания и меры предосторожности»). *Пол:* Клиренс цинакалцета может быть ниже у женщин, чем у мужчин. Поскольку подбор доз проводится индивидуально, не требуется проводить дополнительную коррекцию дозы в зависимости от пола пациента. *Дети и подростки:* фармакокинетика цинакалцета не изучалась у пациентов моложе 18 лет.

Старая редакция	Новая редакция
Доклинические исследования безопасности: в ходе доклинических исследований не было выявлено ни генотоксического, ни канцерогенного потенциала цинакалцета. Безопасный диапазон, по данным токсикологических исследований, является достаточно узким, поскольку в экспериментах на животных ограничивающим дозу фактором была гипокальциемия. Развитие катаракты и помутнение хрусталика наблюдались при проведении токсикологических и канцерогенных исследований на грызунах с многократным введением доз. Однако такие явления не наблюдались в экспериментах на собаках или обезьянах, или в ходе клинических исследований, где проводился мониторинг в отношении образования катаракты. Известно, что у грызунов катаракта может возникать как следствие гипокальциемии.	*Курение:* клиренс цинакалцета выше у курильщиков, чем у некурящих. По всей видимости, это обусловлено индукцией метаболизма, проходящего при участии CYP1A2. Если пациент прекращает или начинает курить во время терапии, концентрация цинакалцета в плазме может измениться и может потребоваться коррекция дозы. **Доклинические исследования безопасности** В ходе доклинических исследований не было выявлено ни генотоксического, ни канцерогенного потенциала цинакалцета. Безопасный диапазон, по данным токсикологических исследований, является достаточно узким, поскольку в экспериментах на животных ограничивающим дозу фактором была гипокальциемия. Развитие катаракты и помутнение хрусталика наблюдались при проведении токсикологических и канцерогенных исследований на грызунах с многократным введением доз. Однако такие явления не наблюдались в экспериментах на собаках или обезьянах, или в ходе клинических исследований, где проводился мониторинг в отношении образования катаракты. Известно, что у грызунов катаракта может возникать как следствие гипокальциемии.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Для приема внутрь. Препарат Мимпара рекомендуется принимать во время еды или вскоре после приема пищи, поскольку в ходе исследований было показано, что биодоступность цинакалцета увеличивается при приеме препарата с пищей (см. раздел «Фармакокинетические свойства»). Таблетки нужно принимать целиком, не разжевывая и не деля их. ***Печеночная недостаточность*** У пациентов с печеночной недостаточностью не требуется коррекции	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Для приема внутрь. Препарат Мимпара рекомендуется принимать во время еды или вскоре после приема пищи, поскольку в ходе исследований было показано, что биодоступность цинакалцета увеличивается при приеме препарата с пищей (см. раздел «Фармакокинетические свойства»). Таблетки нужно принимать целиком, не разжевывая и не деля их. ***Печеночная недостаточность*** У пациентов с печеночной

Старая редакция	Новая редакция
начальной дозы. Препарат Мимпара следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степеней. Необходимо тщательное клиническое наблюдение пациента в период подбора дозы (титрования) и при продолжении терапии (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности», «Фармакокинетические свойства»). ***Вторичный гиперпаратиреоз*** ***Взрослые и пожилые (> 65 лет)*** Рекомендуемая начальная доза препарата Мимпара для взрослых составляет 30 мг один раз в день. Титрование дозы Мимпара следует проводить каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг (один раз в сутки), при которой у пациентов на диализе достигается целевая концентрация ПТГ в диапазоне 150-300 пг/мл (15,9-31,8 пмол/л), определяемая по концентрации иПТГ. Определение концентраций ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 часов после приема препарата Мимпара. При оценке концентрации ПТГ следует придерживаться современных рекомендаций. Определение концентрации ПТГ следует проводить через 1-4 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара. При приеме поддерживающей дозы, мониторинг концентрации ПТГ должен проводиться примерно раз в 1-3 месяца. Для определения концентрации ПТГ можно использовать содержание иПТГ или биоинтактного ПТГ (биПТГ); терапия препаратом Мимпара не меняет соотношения между иПТГ и биПТГ. Информация о фамакокинетическом/ фармакодинамическом (ФК/ФД) профиле цинакалцета приведена в разделе *«Фармакодинамические свойства».* Во время титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови, в том числе через 1 неделю после начала терапии или	недостаточностью не требуется коррекции начальной дозы. Препарат Мимпара следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степеней. Необходимо тщательное клиническое наблюдение пациента в период подбора дозы (титрования) и при продолжении терапии (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности», «Фармакокинетические свойства»). ***Вторичный гиперпаратиреоз*** ***Взрослые и пожилые (> 65 лет)*** Рекомендуемая начальная доза препарата Мимпара для взрослых составляет 30 мг один раз в день. Титрование дозы Мимпара следует проводить каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг (один раз в сутки), при которой у пациентов на диализе достигается целевая концентрация ПТГ в диапазоне 150-300 пг/мл (15,9-31,8 пмол/л), определяемая по концентрации иПТГ. Определение концентраций ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 часов после приема препарата Мимпара. При оценке концентрации ПТГ следует придерживаться современных рекомендаций. Определение концентрации ПТГ следует проводить через 1-4 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара. При приеме поддерживающей дозы, мониторинг концентрации ПТГ должен проводиться примерно раз в 1-3 месяца. Для определения концентрации ПТГ можно использовать содержание иПТГ или биоинтактного ПТГ (биПТГ); терапия препаратом Мимпара не меняет соотношения между иПТГ и биПТГ. Во время титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови, в том числе через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы препарата

Старая редакция	Новая редакция
коррекции дозы препарата Мимпара. При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрации кальция в сыворотке крови должны оцениваться примерно раз в месяц. Если концентрация кальция в сыворотке крови падает ниже нормального диапазона, необходимо предпринять соответствующие меры (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). Сопутствующую терапию с использованием препаратов связывающих фосфаты и/или витамин D, нужно корректировать по мере необходимости. ***Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз*** ***Взрослые и пожилые (> 65 лет)*** Рекомендуемая начальная доза препарата Мимпара для взрослых составляет 30 мг, кратность приема: два раза в сутки. Титрование дозы Мимпара следует проводить с шагом в 2-4 недели следующим образом увеличивая дозу препарата: 30 мг два раза в сутки, 60 мг два раза в сутки, 90 мг два раза в сутки и 90 мг три или четыре раза в сутки по мере необходимости для снижения концентрации кальция в сыворотке крови до верхнего предела нормального диапазона или ниже. Максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг при кратности приема четыре раза в сутки. Концентрация кальция в сыворотке крови должна определяться через 1 неделю после начала терапии или шага коррекции дозы препарата Мимпара. При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрации кальция в сыворотке крови должны оцениваться каждые 2 – 3 месяца. По завершению периода титрования до максимальной дозы, следует проводить периодический мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови. Если клинически значимое снижение	Мимпара. При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрации кальция в сыворотке крови должны оцениваться примерно раз в месяц. Если концентрация кальция в сыворотке крови падает ниже нормального диапазона, необходимо предпринять соответствующие меры, включая коррекцию сопутствующей терапии (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). ***Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз*** ***Взрослые и пожилые (> 65 лет)*** Рекомендуемая начальная доза препарата Мимпара для взрослых составляет 30 мг, кратность приема: два раза в сутки. Титрование дозы Мимпара следует проводить с шагом в 2-4 недели следующим образом увеличивая дозу препарата: 30 мг два раза в сутки, 60 мг два раза в сутки, 90 мг два раза в сутки и 90 мг три или четыре раза в сутки по мере необходимости для снижения концентрации кальция в сыворотке крови до верхнего предела нормального диапазона или ниже. Максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг при кратности приема четыре раза в сутки. Концентрация кальция в сыворотке крови должна определяться через 1 неделю после начала терапии или шага коррекции дозы препарата Мимпара. При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрации кальция в сыворотке крови должны оцениваться каждые 2 – 3 месяца. По завершению периода титрования до максимальной дозы, следует проводить периодический мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови. Если клинически значимое снижение концентрации кальция в сыворотке крови

Старая редакция	Новая редакция
концентрации кальция в сыворотке крови не достигается на поддерживающей дозе, следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом Мимпара (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).	не достигается на поддерживающей дозе, следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом Мимпара (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ***Вторичный гиперпаратиреоз*** В ходе контролируемых клинических исследований были получены данные для 656 пациентов, принимавших препарат Мимпара, и 470 пациентов, которые принимали плацебо длительностью до 6 месяцев. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были тошнота и рвота, которые отмечались соответственно у 31% пациентов в группе Мимпара и 19% пациентов в группе плацебо, а также у 27% пациентов в группе Мимпара и 15% пациентов в группе плацебо. Тошнота и рвота были легкой и умеренной степени выраженности и в большинстве случаев носили кратковременный характер. Прекращение терапии в результате развития нежелательных реакций было вызвано, главным образом, тошнотой (1% в группе плацебо; 5% в группе цинакалцета) и рвотой (< 1% в группе плацебо; 4% цинакалцета). Нежелательные реакции, связанные с применением цинакалцета и встречавшиеся чаще в группе Мимпары по сравнению с группой плацебо, в двойных слепых клинических исследованиях, приведены ниже с соблюдением следующей последовательности: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); иногда (>1/1,000, <1/100); редко (>1/10,000, <1/1,000); очень редко (<1/10,000). *Со стороны иммунной системы* Иногда: реакции гиперчувствительности. *Метаболизм и прием пищи* Часто: анорексия.	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** ***Вторичный гиперпаратиреоз*** В ходе контролируемых клинических исследований были получены данные для 656 пациентов, принимавших препарат Мимпара, и 470 пациентов, которые принимали плацебо длительностью до 6 месяцев. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были тошнота и рвота, которые отмечались соответственно у 31% пациентов в группе Мимпара и 19% пациентов в группе плацебо, а также у 27% пациентов в группе Мимпара и 15% пациентов в группе плацебо. Тошнота и рвота были легкой и умеренной степени выраженности и в большинстве случаев носили кратковременный характер. Прекращение терапии в результате развития нежелательных реакций было вызвано, главным образом, тошнотой (1% в группе плацебо; 5% в группе цинакалцета) и рвотой (< 1% в группе плацебо; 4% цинакалцета). Нежелательные реакции, связанные с применением цинакалцета и встречавшиеся чаще в группе Мимпары по сравнению с группой плацебо, в двойных слепых клинических исследованиях, приведены ниже с соблюдением следующей последовательности: очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); иногда (от >1/1,000 до <1/100); редко (от >1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000). *Со стороны иммунной системы* Иногда: реакции гиперчувствительности. *Метаболизм и прием пищи*

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны нервной системы Часто: головокружение, парестезии. Иногда: судороги. *Со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень часто: тошнота, рвота. Иногда: диспепсия, диарея. *Со стороны кожи и подкожной ткани* Часто: сыпь. *Со стороны скелетной мускулатуры, соединительной ткани и костной системы* Часто: миалгия. *Общие нарушения и реакции на прием препарата* Часто: астения. *Лабораторные показатели* Часто: гипокальциемия (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»), снижение уровня тестостерона (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). **Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз** Профиль безопасности Мимпара в этих популяциях пациентов в целом соответствует картине, наблюдаемой у пациентов с хронической болезнью почек. В этих популяциях наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были тошнота и рвота. **Постмаркетинговые наблюдательные исследования** У пациентов с сердечной недостаточностью и принимающих цинакалцет регистрировались отдельные идиосинкразические случаи снижения артериального давления (гипотензии) и/или ухудшения течения сердечной недостаточности.	Часто: анорексия. *Со стороны нервной системы* Часто: головокружение, парестезии. Иногда: судороги. *Со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень часто: тошнота, рвота. Иногда: диспепсия, диарея. *Со стороны кожи и подкожной ткани* Часто: сыпь. *Со стороны скелетной мускулатуры, соединительной ткани и костной системы* Часто: миалгия. *Общие нарушения и реакции на прием препарата* Часто: астения. *Лабораторные показатели* Часто: гипокальциемия (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»), снижение уровня тестостерона (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). **Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз** Профиль безопасности Мимпара в этих популяциях пациентов в целом соответствует картине, наблюдаемой у пациентов с хронической болезнью почек. В этих популяциях наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были тошнота и рвота. **Постмаркетинговые наблюдательные исследования** При применении препарата Мимпара в рутинной практике, были установлены следующие нежелательные реакции, частота которых не может быть оценена на основании имеющихся данных:

Старая редакция	Новая редакция
	• У пациентов с сердечной недостаточностью и принимающих цинакалцет регистрировались отдельные идиосинкразические случаи снижения артериального давления (гипотензии) и/или ухудшения течения сердечной недостаточности. • Аллергические реакции, включая ангионевротический отек и крапивницу.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ *Судороги* В ходе трех исследований с участием пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и находящихся на диализе, у 5% пациентов в каждой из групп, получавших препарат Мимпара или плацебо, на момент начала терапии были зафиксированы судорожные приступы. При проведении этих исследований судороги отмечались у 1,4% пациентов, получавших препарат Мимпара, и у 0,4% пациентов из группы плацебо. Хотя причины сообщаемых различий по возникновению судорожных приступов неясны, судорожный порог понижается при существенном снижении концентрации кальция в сыворотке крови. *Гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности* У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих цинакалцет в ходе постмаркетинговых наблюдений регистрировались отдельные идиосинкразические случаи гипотензии и/или ухудшения течения сердечной недостаточности, в которых причинная связь с цинакалцетом не может быть полностью исключена и может быть обусловлена снижением концентрации кальция в сыворотке крови. Данные клинических исследований показали, что гипотензия возникала у 7% пациентов, получавших цинакалцет и у 12% пациентов,	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ** **Судороги** В ходе трех исследований с участием пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и находящихся на диализе, у 5% пациентов в каждой из групп, получавших препарат Мимпара или плацебо, на момент начала терапии были зафиксированы судорожные приступы. При проведении этих исследований судороги отмечались у 1,4% пациентов, получавших препарат Мимпара, и у 0,4% пациентов из группы плацебо. Хотя причины сообщаемых различий по возникновению судорожных приступов неясны, судорожный порог понижается при существенном снижении концентрации кальция в сыворотке крови. **Гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности** У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих цинакалцет в ходе постмаркетинговых наблюдений регистрировались отдельные идиосинкразические случаи гипотензии и/или ухудшения течения сердечной недостаточности, в которых причинная связь с цинакалцетом не может быть полностью исключена и может быть обусловлена снижением концентрации кальция в сыворотке крови. Данные клинических исследований показали, что гипотензия возникала у 7% пациентов, получавших цинакалцет и у 12%

Старая редакция	Новая редакция
получавших плацебо, а сердечная недостаточность - у 2% пациентов, получавших цинакалцет или плацебо. *Сывороточный кальций* Терапию препаратом Мимпара не следует проводить при концентрации кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже минимального предела нормального диапазона. Так как цинакалцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг в отношении развития гипокальциемии (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с диагнозом ХБП, находящихся на диализе, при приеме препарата Мимпара, концентрация кальция в сыворотке крови в 4% случаев была ниже 7,5 мг/дл (1,875 ммоль/л). В случае гипокальциемии, для повышения концентрации кальция в сыворотке крови, можно использовать кальций-содержащие фосфат-связывающие препараты, витамин D и/или провести коррекцию концентрации кальция в растворе при диализе. При устойчивой гипокальциемии следует снизить дозу или прекратить прием Мимпара. Потенциальными признаками развития гипокальциемии могут быть парестезии, миалгии, судороги и тетания. Цинакалцет не показан пациентам с диагнозом ХБП, не находящимся на диализе. Предварительные исследования показали, что у пациентов с диагнозом ХБП, не находящихся на диализе, возрастает риск развития гипокальциемии (концентрация сывороточного кальция <8,4 мг/дл [2,1 ммоль/л]) по сравнению с пациентами на диализе, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или наличием остаточной функции почек. **Общие меры предосторожности** При хроническом подавлении концентрации ПТГ ниже концентрации,	пациентов, получавших плацебо, а сердечная недостаточность - у 2% пациентов, получавших цинакалцет или плацебо. **Сывороточный кальций** Терапию препаратом Мимпара не следует проводить при концентрации кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже минимального предела нормального диапазона. Так как цинакалцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг в отношении развития гипокальциемии (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с диагнозом ХБП, находящихся на диализе, при приеме препарата Мимпара, концентрация кальция в сыворотке крови в 4% случаев была ниже 7,5 мг/дл (1,875 ммоль/л). В случае гипокальциемии, для повышения концентрации кальция в сыворотке крови, можно использовать кальций-содержащие фосфат-связывающие препараты, витамин D и/или провести коррекцию концентрации кальция в растворе при диализе. При устойчивой гипокальциемии следует снизить дозу или прекратить прием Мимпара. Потенциальными признаками развития гипокальциемии могут быть парестезии, миалгии, судороги и тетания. Цинакалцет не показан пациентам с диагнозом ХБП, не находящимся на диализе. Предварительные исследования показали, что у пациентов с диагнозом ХБП, не находящихся на диализе, возрастает риск развития гипокальциемии (концентрация сывороточного кальция <8,4 мг/дл [2,1 ммоль/л]) по сравнению с пациентами на диализе, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или наличием остаточной функции почек. **Общие**

Старая редакция	Новая редакция
составляющей приблизительно 1,5 от верхней границы нормы по результатам анализа иПТГ, может развиться адинамическая болезнь кости. Если концентрация ПТГ снизится ниже рекомендуемого диапазона, следует снизить дозу Мимпара и/или витамина D, или прекратить терапию. **Концентрация тестостерона** Концентрация тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Данные клинического исследования, включавшего пациентов с ТСПН и находящихся на диализе, показали, что концентрация свободного тестостерона снижалась в среднем на 31,3% у пациентов, принимающих препарат Мимпара, и на 16.3% у пациентов в группе плацебо через 6 месяцев после начала терапии. Открытая продленная фаза данного исследования не показала дальнейшего снижения в концентрации свободного и общего тестостерона у пациентов за 3-летний период лечения препаратом Мимпара. Клиническая значимость снижения концентраций сывороточного тестостерона не установлена. **Печеночная недостаточность** **Препарат следует назначать с осторожностью** пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (по классификации Чайлд-Пью), поскольку концентрации цинакалцета в плазме крови могут быть в 2-4 раза выше, необходим тщательный мониторинг во время лечения (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетические свойства»). **Взаимодействия** Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме препарата Мимпара с мощными ингибиторами или индукторами	При хроническом подавлении концентрации ПТГ ниже концентрации, составляющей приблизительно 1,5 от верхней границы нормы по результатам анализа иПТГ, может развиться адинамическая болезнь кости. Если концентрация ПТГ снизится ниже рекомендуемого диапазона, следует снизить дозу Мимпара и/или витамина D, или прекратить терапию. **Концентрация тестостерона** Концентрация тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Данные клинического исследования, включавшего пациентов с ТСПН и находящихся на диализе, показали, что концентрация свободного тестостерона снижалась в среднем на 31,3% у пациентов, принимающих препарат Мимпара, и на 16.3% у пациентов в группе плацебо через 6 месяцев после начала терапии. Открытая продленная фаза данного исследования не показала дальнейшего снижения в концентрации свободного и общего тестостерона у пациентов за 3-летний период лечения препаратом Мимпара. Клиническая значимость снижения концентраций сывороточного тестостерона не установлена. **Печеночная недостаточность** **Препарат следует назначать с осторожностью** пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (по классификации Чайлд-Пью), поскольку концентрации цинакалцета в плазме крови могут быть в 2-4 раза выше, необходим тщательный мониторинг во время лечения (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетические свойства»). **Лактоза**

Старая редакция	Новая редакция
CYP3A4 и/или CYP1A2. Может потребоваться коррекция дозы препарата Мимпара (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Требуется соблюдать осторожность при одновременном приеме препарата с лекарственными препаратами, имеющими узкий терапевтический индекс и требующими индивидуального подбора дозы, которые преимущественно метаболизируются CYP2D6. Может потребоваться соответствующая коррекция дозы одновременно принимаемых препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). У курильщиков концентрация цинакалцета в плазме крови может быть ниже в результате индукции метаболизма, проходящего при участии CYP1A2. Может потребоваться коррекция дозы, если пациент начинает или прекращает курить во время терапии цинакалцетом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Влияние на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами** Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами не проводили.	Мимпара содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества (каждая таблетка 30 мг содержит 2,74 мг лактозы, каждая таблетка 60 мг содержит 5,47 мг лактозы, каждая таблетка 90 мг содержит 8,21 мг лактозы). Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом Lapp лактазы или нарушением всасывания глюкогалактозы не должны принимать препарат. **Влияние на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами** Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами не проводились. Однако некоторые нежелательные реакции могут влиять на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами (см. раздел «Побочное действие»).
ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИИ ООО «Амджен» 115035 Москва, Садовническая ул. 82 стр 2, Аврора Бизнес Парк, 2-й этаж Почтовый адрес: 123317, Москва, Краснопресненская набережная, д.18, блок С, 4 этаж Тел: +7 (495) 641 18 68 Факс: +7 (495) 641 18 72	**ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИИ** ООО «Амджен» 115035 Москва, Садовническая ул. 82 стр. 2, Аврора Бизнес Парк, 2-й этаж Почтовый адрес: 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, блок С, 4 этаж Тел: +7 (495) 641 18 68 Факс: +7 (495) 641 18 72

Старший специалист по регистрации А.С. Слейник

Амджен Амген (Эмджен) ЛЛС отдел регистрации

_____ 200 г.