МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001784/08-051212
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИМПАРА
таблетки покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг, 90 мг
Амджен Европа Б.В., Нидерланды

Изменение № 6

Дата внесения изменения «____» 05 12 12 20___ 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	**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. 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)

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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, 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

16268

Старая редакция	Новая редакция
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, 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 цинакальцета 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 цинакальцет 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 цинакальцет, существует больший риск развития гипокальциемии по сравнению с диализными пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности, получающими цинакальцет, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или остаточной функцией почек.	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 цинакальцет, существует больший риск развития гипокальциемии по сравнению с диализными пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности, получающими цинакальцет, 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 цинакальцет до 3 лет (в среднем 328 дней для пациентов с карциномой паращитодидной железы и 347 дней для пациентов с первичным ГПТ). Цинакальцет 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** *Всасывание* После перорального приема препарата

76268

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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. При дозировках свыше 200 мг наблюдается насыщение абсорбции, вероятно, вследствие плохой растворимости. *Распределение* 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. После всасывания, снижение концентрации цинакалцета происходит в два этапа с первоначальным периодом полувыведения примерно 6 часов и окончательным периодом полувыведения от 30 до 40 часов. Равновесное состояние концентрации цинакалцета достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Фармакокинетические параметры цинакалцета не изменяются со временем. *Биологическая трансформация* Цинакалцет метаболизируется группой ферментов, 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.

76268

Старая редакция	Новая редакция
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 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	*Выведение* 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. *Линейность/нелинейность* Увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} цинакалцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования 30-180 мг один раз в день. *Фармакокинетические/фармакодинамические взаимодействия* Вскоре после введения цинакалцета, ПТГ начинает понижаться; при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 часов после введения, 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 исследованиях препарата Мимпара измерялась в конце интервала дозирования. *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. *Печеночная недостаточность:* печеночная

16268

Старая редакция	Новая редакция
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. *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.	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:* фармакокинетика цинакалцета была изучена у 12 детей (6-17 лет) с ХБП, находящихся на диализе, после однократного перорального приема 15 мг. Средние значения AUC и C_{max} (23,5 (диапазон от 7,22 до 77,2) нг*час/мл и 7,26 (диапазон от 1,80 до 17,4) нг/мл, соответственно) находились в пределах приблизительно 30% средних значений AUC и C_{max}, наблюдавшихся в одном исследовании у здоровых взрослых после однократного перорального приема 30 мг препарата (33,6 (диапазон от 4,75 до 66,9) нг*час/мл и 5,42 (диапазон от 1,41 до 12,7) нг/мл, соответственно). Ввиду ограниченных данных у детей, не исключается потенциально более выраженная экспозиция определенной дозы цинакалцета у детей младшего возраста, с меньшей массой тела, по сравнению с детьми старшего возраста, имеющими большую массу тела. Фармакокинетика повторных доз у детей не изучалась.

16268

Старая редакция	Новая редакция
Дети: Фармакокинетика цинакалцета была изучена у 12 детей (6-17 лет) с ХБП, находящихся на диализе, после однократного перорального приема 15 мг. Средние значения AUC и C_{max} (23,5 (диапазон от 7,22 до 77,2) нг*час/мл и 7,26 (диапазон от 1,80 до 17,4) нг/мл, соответственно) находились в пределах приблизительно 30% средних значений AUC и C_{max}, наблюдавшихся в одном исследовании у здоровых взрослых после однократного перорального приема 30 мг препарата (33,6 (диапазон от 4,75 до 66,9) нг*час/мл и 5,42 (диапазон от 1,41 до 12,7) нг/мл, соответственно). Ввиду ограниченных данных у детей, не исключается потенциально более выраженная экспозиция определенной дозы цинакалцета у детей младшего возраста, с меньшей массой тела, по сравнению с детьми старшего возраста, имеющими большую массу тела. Фармакокинетика повторных доз у детей не изучалась. *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	*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.

16268

Старая редакция	Новая редакция
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.	
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ Клинические данные о применении цинакалцета при беременности отсутствуют. Как показали доклинические исследования на кроликах, цинакалцет проникает через плацентарный барьер. В экспериментах на животных не было выявлено прямого отрицательного воздействия на ход беременности, родов или постнатальное развитие. Не было также выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия в ходе экспериментов на беременных самках крыс и кроликов, за исключением снижения массы тела зародышей у крыс при использовании токсических доз у беременных самок. При беременности препарат Мимпара следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода. До настоящего времени не изучена возможность выведения цинакалцета в грудное молоко. Цинакалцет выводится в грудное молоко кормящих крыс, при этом отмечается высокое соотношение концентраций в молоке к концентрациям в плазме. После тщательной оценки соотношения риск/польза, следует принять решение о прекращении кормления грудью или приема препарата Мимпара.	**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ФЕРТИЛЬНОСТЬ** *Беременность* Клинические данные о применении цинакалцета при беременности отсутствуют. Как показали доклинические исследования на кроликах, цинакалцет проникает через плацентарный барьер. В экспериментах на животных не было выявлено прямого отрицательного воздействия на ход беременности, родов или постнатальное развитие. Не было также выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия в ходе экспериментов на беременных самках крыс и кроликов, за исключением снижения массы тела зародышей у крыс при использовании токсических доз у беременных самок. При беременности препарат Мимпара следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода. *Лактация* До настоящего времени не изучена возможность выведения цинакалцета в грудное молоко. Цинакалцет выводится в грудное молоко кормящих крыс, при этом отмечается высокое соотношение концентраций в молоке к концентрациям в плазме. После тщательной оценки соотношения риск/польза, следует принять решение о прекращении кормления грудью или приема препарата Мимпара. *Фертильность* Клинические данные, свидетельствующие о воздействии цинакалцета на фертильность, отсутствуют. Эксперименты на животных не показали воздействия на фертильность.

Старая редакция	Новая редакция
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* Часто: анорексия. *Со стороны нервной системы* Часто: головокружение, парестезии. Иногда: судороги.	**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 >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000). *Со стороны иммунной системы* Иногда: реакции гиперчувствительности. *Метаболизм и прием пищи* 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.

76268

Старая редакция	Новая редакция
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: • 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	*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 распространенными нежелательными реакциями были тошнота и рвота. О судорогах сообщалось редко. **Опыт применения в рутинной клинической практике** При применении препарата Мимпара в рутинной практике, были установлены следующие нежелательные реакции, частота которых не может быть оценена на основании имеющихся данных: • 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.

16268

Старая редакция	Новая редакция
ангионевротический отек и крапивницу.	
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ **Влияние сочетанного применения других лекарственных препаратов на фармакокинетику цинакалцета** Цинакалцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием 200 мг кетоконазола два раза в день (мощный ингибитор CYP3A4) приводил к повышению концентраций цинакалцета примерно в 2 раза. При необходимости одновременного приема мощных ингибиторов (например, кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индукторов (например, рифампицин) CYP3A4, может потребоваться коррекция дозы препарата Мимпара (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). Данные, полученные при проведении экспериментов *in vitro* указывают на то, что цинакалцет частично метаболизируется изоферментом CYP1A2. Курение стимулирует активность CYP1A2. Было отмечено, что клиренс цинакалцета на 36-38% выше у курильщиков, чем у некурящих. Влияние ингибиторов CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина) на плазменные концентрации цинакалцета не изучалось. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом Мимпара пациент начинает или прекращает курение или начинает или прекращает одновременный прием мощных ингибиторов CYP1A2. Кальция карбонат: Одновременное применение кальция карбоната (однократная доза 1500 мг) не изменяло фармакокинетику цинакалцета. Севеламер: Одновременное применение	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** **Влияние сочетанного применения других лекарственных препаратов на фармакокинетику цинакалцета** Цинакалцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием 200 мг кетоконазола два раза в день (мощный ингибитор CYP3A4) приводил к повышению концентраций цинакалцета примерно в 2 раза. При необходимости одновременного приема мощных ингибиторов (например, кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индукторов (например, рифампицин) CYP3A4, может потребоваться коррекция дозы препарата Мимпара (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). Данные, полученные при проведении экспериментов *in vitro* указывают на то, что цинакалцет частично метаболизируется изоферментом CYP1A2. Курение стимулирует активность CYP1A2. Было отмечено, что клиренс цинакалцета на 36-38% выше у курильщиков, чем у некурящих. Влияние ингибиторов CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина) на плазменные концентрации цинакалцета не изучалось. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом Мимпара пациент начинает или прекращает курение или начинает или прекращает одновременный прием мощных ингибиторов CYP1A2. Кальция карбонат: Одновременное применение кальция карбоната (однократная доза 1500 мг) не изменяло фармакокинетику цинакалцета. Севеламер: Одновременное применение севеламера (2400 мг три раза в день) не оказывало влияния на фармакокинетику цинакалцета. Пантопразол: Одновременное применение пантопразола (80 мг один раз в день) не

76268

Старая редакция	Новая редакция
севеламера (2400 мг три раза в день) не оказывало влияния на фармакокинетику цинакалцета. Пантопразол: Одновременное применение пантопразола (80 мг один раз в день) не изменяло фармакокинетику цинакалцета. **Влияние цинакалцета на фармакокинетику других лекарственных препаратов** *Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2D6:* Цинакалцет является мощным ингибитором CYP2D6. Сочетанное применение цинакалцета и препаратов с узким терапевтическим диапазоном и/или вариабельной фармакокинетикой, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6 (например, флекаинид, пропафенон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин) может потребовать адекватной коррекции дозы этих лекарственных препаратов (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). *Дезипрамин*: Одновременный прием дозы 90 мг цинакалцета один раз в день с 50 мг дезипрамина, преимущественно метаболизирующегося CYP2D6, значительно повышал уровень экспозиции к дезипрамину (в 3,6 раза) (90 % доверительный интервал 3,0; 4,4) у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6. *Варфарин*: многократный пероральный прием цинакалцета не влиял на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина (измерялись протромбиновое время и активность фактора VII). Отсутствие влияния цинакалцета на фармакокинетику R- и S-варфарина и отсутствие аутоиндукции ферментов у пациентов после многократного приема препарата указывает на то, что цинакалцет не является индуктором CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 у	изменяло фармакокинетику цинакалцета. **Влияние цинакалцета на фармакокинетику других лекарственных препаратов** *Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2D6:* Цинакалцет является мощным ингибитором CYP2D6. Сочетанное применение цинакалцета и препаратов с узким терапевтическим диапазоном и/или вариабельной фармакокинетикой, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6 (например, флекаинид, пропафенон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин) может потребовать адекватной коррекции дозы этих лекарственных препаратов (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). *Дезипрамин*: Одновременный прием дозы 90 мг цинакалцета один раз в день с 50 мг дезипрамина, преимущественно метаболизирующегося CYP2D6, значительно повышал уровень экспозиции к дезипрамину (в 3,6 раза) (90 % доверительный интервал 3,0; 4,4) у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6. *Варфарин*: многократный пероральный прием цинакалцета не влиял на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина (измерялись протромбиновое время и активность фактора VII). Отсутствие влияния цинакалцета на фармакокинетику R- и S-варфарина и отсутствие аутоиндукции ферментов у пациентов после многократного приема препарата указывает на то, что цинакалцет не является индуктором CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 у человека. *Мидазолам:* Одновременное применение цинакалцета (90 мг) и перорального мидазолама (2 мг), субстрата CYP3A4 и CYP3A5, не влияет на фармакокинетику мидазолама. Эти данные указывают на то, что цинакалцет не влияет на фармакокинетику класса лекарственных препаратов, метаболизирующихся изоферментами

16268

Старая редакция	Новая редакция
человека. *Мидазолам:* Одновременное применение цинакалцета (90 мг) и перорального мидазолама (2 мг), субстрата CYP3A4 и CYP3A5, не влияет на фармакокинетику мидазолама. Эти данные указывают на то, что цинакалцет не влияет на фармакокинетику класса лекарственных средств, метаболизирующихся изоферментами CYP3A4 и CYP3A5, таких как некоторые иммуннодепрессанты, включая циклоспорин и такролимус. **Несовместимость** Не применимо.	CYP3A4 и CYP3A5, таких как некоторые иммуннодепрессанты, включая циклоспорин и такролимус. **Несовместимость** Не применимо.
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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ** **Судороги** В клинических исследованиях судороги отмечались у 1,4% пациентов, получавших препарат Мимпара, и у 0,7% 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, получавших плацебо, а сердечная недостаточность - у 2% пациентов, получавших цинакалцет или плацебо.

76268

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	**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** 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**

16268

Старая редакция	Новая редакция
функции почек. **Общие** 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»).	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** 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

76268

Старая редакция	Новая редакция
Лактоза 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»).	могут влиять на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

Менеджер по регистрации
ООО «Амджен» Олейник А.С.

"Амджен" Amgen LLC отдел регистрации

ФГБУ МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 8 ИЗ СЕТИ

76268