МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001784/08-280513
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 № 7

Дата внесения изменения «____» 280513 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. После достижения состояния равновесия концентрация кальция в сыворотке остается на постоянном уровне в течение всего интервала между приемами препарата.	**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
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, 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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. *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	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 паращитовидной 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

Старая редакция	Новая редакция
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 Мимпара, максимальная концентрация (C_{max}) цинакальцета в плазме крови достигается примерно через 2-6 часов. Абсолютная биодоступность цинакальцета при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно 20-25%. Прием препарата Мимпара вместе с пищей увеличивал биодоступность цинакальцета примерно на 50-80%. Подобное повышение концентрации цинакальцета 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. Цинакальцет примерно на 97% связывается с белками плазмы и распределяется на минимальном уровне в эритроцитах. После всасывания, снижение концентрации цинакальцета происходит в два этапа с первоначальным периодом	Мимпара, максимальная концентрация (C_{max}) цинакальцета в плазме крови достигается примерно через 2-6 часов. Абсолютная биодоступность цинакальцета при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно 20-25%. При приеме цинакальцета вместе с пищей, его биодоступность увеличивается примерно на 50-80%. Подобное повышение концентрации цинакальцета 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. Цинакальцет примерно на 97% связывается с белками плазмы и распределяется на минимальном уровне в эритроцитах. После всасывания, снижение концентрации цинакальцета происходит в два этапа с первоначальным периодом полувыведения примерно 6 часов и окончательным периодом полувыведения от 30 до 40 часов. Равновесное состояние концентрации цинакальцета достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Фармакокинетические параметры цинакальцета не изменяются со временем. *Метаболизм* Цинакальцет метаболизируется группой ферментов, преимущественно CYP3A4 и CYP1A2 (роль CYP1A2 не была подтверждена клиническими методами). Основные циркулирующие метаболиты неактивны. Согласно данным исследований *in vitro*, цинакальцет является мощным ингибитором CYP2D6, однако, при концентрациях, достигавшихся в клинических условиях, цинакальцет не подавляет активности других ферментов CYP, в том числе CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, и CYP3A4, и также не является индуктором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

Старая редакция	Новая редакция
полувыведения примерно 6 часов и окончательным периодом полувыведения от 30 до 40 часов. Равновесное состояние концентрации цинакальцета достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Фармакокинетические параметры цинакальцета не изменяются со временем. *Биологическая трансформация* Цинакальцет метаболизируется группой ферментов, преимущественно CYP3A4 и CYP1A2 (роль CYP1A2 не была подтверждена клиническими методами). Основные циркулирующие метаболиты неактивны. Согласно данным исследований *in vitro*, цинакальцет является мощным ингибитором CYP2D6, однако, при концентрациях, достигавшихся в клинических условиях, цинакальцет не подавляет активности других ферментов CYP, в том числе CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, и CYP3A4, и также не является индуктором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. *Выведение* После введения здоровым добровольцам 75 мг меченой радиоизотопным методом дозы, цинакальцет 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} цинакальцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования 30-180 мг один раз в день. *Фармакокинетические/фармакодинамические взаимодействия* Вскоре после введения цинакальцета,	*Выведение* После введения здоровым добровольцам 75 мг меченой радиоизотопным методом дозы, цинакальцет подвергался быстрому и значительному окислительному метаболизму с последующей конъюгацией. Выведение радиоактивности происходило в основном в результате выведения метаболитов почками. Примерно 80% вводимой дозы обнаруживалось в моче и 15% в фекалиях. *Линейность/нелинейность* Увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} цинакальцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования 30-180 мг один раз в день. *Фармакокинетические/фармакодинамические взаимодействия* Вскоре после введения цинакальцета, ПТГ начинает понижаться; при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 часов после введения, что соответствует максимальной концентрации цинакальцета (C_{max}). После этого концентрация цинакальцета 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 цинакальцета не отмечено клинически значимых различий, связанных с возрастом больных. *Почечная недостаточность:* фармакокинетический профиль цинакальцета 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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.

Старая редакция	Новая редакция
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. *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	*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.

Старая редакция	Новая редакция
может измениться и может потребоваться коррекция дозы. **Доклинические исследования безопасности** В ходе доклинических исследований не было выявлено ни генотоксического, ни канцерогенного потенциала цинакальцета. 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.	
ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ФЕРТИЛЬНОСТЬ *Беременность* Клинические данные о применении цинакальцета при беременности отсутствуют. Как показали доклинические исследования на кроликах, цинакальцет 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	**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** *Беременность* Клинические данные о применении цинакальцета при беременности отсутствуют. Как показали доклинические исследования на кроликах, цинакальцет 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*Грудное вскармливание* 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 грудного вскармливания или приема препарата Мимпара.
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	**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

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	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 кальцийсодержащие фосфатсвязывающие 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

Старая редакция	Новая редакция
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** 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 цинакальцета 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**	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 цинакальцета в плазме крови могут быть в 2-4 раза выше, необходим тщательный мониторинг во время лечения (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетические свойства»). **Фертильность** Клинические данные, свидетельствующие о воздействии цинакальцета на фертильность, отсутствуют. Эксперименты на животных не показали воздействия на фертильность. **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

Старая редакция	Новая редакция
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»).	лактозы). Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом Lapp лактазы или нарушением всасывания глюкогалактозы не должны принимать препарат. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами** Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами не проводились. Однако некоторые нежелательные реакции могут влиять на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

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