МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001784/08- 130114
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 № 8

Дата внесения изменения «____» 130114 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 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 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	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. Исследование EVOLVE (Оценка применения цинакалцета гидрохлорида для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений) представляло собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, оценивающее снижение риска общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений при применении цинакалцета гидрохлорида по сравнению с плацебо у 3883 диализных пациентов с вторичным ГПТ и ХБП. Исследование не достигло первичной цели – продемонстрировать снижение риска общей смертности или сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, сердечную недостаточность и нарушение периферического кровообращения (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,85, 1,02; p = 0,112). После коррекции по исходным характеристикам во вторичном анализе относительный риск для первичной комбинированной конечной точки составил 0,88 (95% ДИ 0,79; 0,97). *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 паращитовидной железы и 347 дней для пациентов с первичным ГПТ).

Старая редакция	Новая редакция
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}) 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%. При приеме цинакалцета вместе с пищей, его биодоступность увеличивается 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	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** *Всасывание* 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%. При приеме цинакалцета вместе с пищей, его биодоступность увеличивается 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

Старая редакция	Новая редакция
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. *Метаболизм* 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. *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 почками. 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	состояние концентрации цинакалцета достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Фармакокинетические параметры цинакалцета не изменяются со временем. *Метаболизм* 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. *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 почками. 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

Старая редакция	Новая редакция
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 на степень связывания цинакалцета с	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 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 может измениться и может потребоваться коррекция дозы.	*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 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

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.	катаракты. Известно, что у грызунов катаракта может возникать как следствие гипокальциемии.
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	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** <u>Резюме по профилю безопасности препарата</u> ***Вторичный гиперпаратиреоз, карцинома паращитовидной железы и первичный гиперпаратиреоз*** Согласно имеющимся данным у пациентов, получавших цинакалцет в плацебо-контролируемых исследованиях и несравнительных исследованиях, наиболее распространенными нежелательными реакциями были тошнота и рвота. У большинства пациентов тошнота и рвота были легкой или средней степени тяжести и носили преходящий характер. Причинами отмены терапии вследствие нежелательных эффектов были, главным образом, тошнота и рвота. <u>Перечень нежелательных реакций</u> Далее перечислены нежелательные реакции, которые по результатам анализа причинно-следственной связи на основе убедительных доказательств были расценены как по меньшей мере возможно связанные с терапией

Старая редакция	Новая редакция
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. *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**	цинакалцетом в плацебо-контролируемых исследованиях и несравнительных исследованиях: 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). ***Частота развития нежелательных реакций по данным контролируемых клинических исследований и опыту применения в рутинной клинической практике:*** *Со стороны иммунной системы* Часто*: реакции гиперчувствительности. *Метаболизм и прием пищи* Часто: анорексия, снижение аппетита. *Со стороны нервной системы* Часто: судороги†, головокружение, парестезии, головная боль. *Со стороны сердца* Частота неизвестна*: ухудшение течения сердечной недостаточности†, удлинение интервала QT и желудочковые аритмии как следствие гипокальциемии†. *Со стороны сосудов* Часто: гипотензия. *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* Часто: инфекция верхних дыхательных путей, одышка, кашель. *Со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень часто: тошнота, рвота. Иногда: диспепсия, диарея, боль в животе, боль в верхней части живота, запор *Со стороны кожи и подкожной ткани* Часто: сыпь. *Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани* Часто: миалгия, мышечный спазм. *Общие нарушения и реакции на прием препарата*

Старая редакция	Новая редакция
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.	Часто: астения. *Лабораторные показатели* Часто: гипокальциемия†, гипокалиемия, снижение уровня тестостерона†. † - см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» * - см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> ***Реакции гиперчувствительности*** При применении препарата Мимпара в рутинной практике были выявлены реакции гиперчувствительности, включающие ангионевротический отек и крапивницу. Частота развития отдельных реакций, включая ангионевротический отек и крапивницу, не может быть оценена на основании имеющихся данных. ***Гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности*** У пациентов с сердечной недостаточностью, принимавших цинакалцет в ходе постмаркетинговых наблюдений по безопасности, регистрировались отдельные идиосинкразические случаи гипотензии и/или ухудшения течения сердечной недостаточности; частота развития данных случаев не может быть оценена на основании имеющихся данных. ***Удлинение интервала QT и желудочковые аритмии как следствие гипокальциемии*** При применении препарата Мимпара в рутинной практике были выявлены случаи удлинения интервала QT и желудочковых аритмий, возникших вследствие гипокальциемии, однако частота развития таких нарушений не может быть оценена на основании имеющихся данных (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). <u>Дети</u> Препарат Мимпара противопоказан к применению в педиатрической практике. Эффективность и безопасность препарата

Старая редакция	Новая редакция
	Мимпара у детей не изучена. В клиническом исследовании у педиатрических пациентов был зарегистрирован случай смерти пациента с тяжелой гипокальциемией (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении").
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. **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	**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. **Сывороточный кальций** Терапию препаратом Мимпара не следует проводить при концентрации кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже минимального предела нормального диапазона. У пациентов, принимавших препарат Мимпара, включая детей, были зарегистрированы угрожающие жизни явления и случаи смерти, связанные с

Старая редакция	Новая редакция
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** Концентрация тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с	гипокальциемией. Проявления гипокальциемии могут включать парестезии, миалгии, спазмы, тетанию и судороги. Снижение сывороточного кальция может также удлинять интервал QT и, как следствие, приводить к развитию желудочковых аритмий. У пациентов, принимавших цинакалцет, были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и развития желудочковых аритмий вследствие гипокальциемии (см. раздел "Побочное действие"). Следует соблюдать осторожность при терапии пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QT, например, у пациентов с диагностированным врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые, по имеющимся данным, удлиняют интервал QT. Так как цинакалцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг в отношении развития гипокальциемии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Сывороточный кальций следует определять в течение 1 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара. После установления поддерживающей дозы, кальций в сыворотке крови следует определять примерно один раз в месяц. При снижении сывороточного кальция ниже 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л), но не ниже 7,5 мг/дл (1,875 ммоль/л), или при развитии симптомов гипокальциемии для повышения концентрации кальция в сыворотке крови можно назначить кальций-содержащие фосфат-связывающие препараты, витамин D и/или откорректировать концентрацию кальция в диализате. Если гипокальциемию таким образом устранить не удалось, необходимо снизить дозу или отменить прием препарата Мимпара. При снижении сывороточного кальция ниже 7,5 мг/дл (1,875 ммоль/л) или при сохранении симптомов гипокальциемии и при невозможности повышения дозировки витамина D терапию препаратом Мимпара следует приостановить до тех пор, пока уровни кальция в сыворотке крови не достигнут 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или не разрешатся симптомы

Старая редакция	Новая редакция
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 лактозы). Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом Lapp лактазы или	гипокальциемии. Терапию следует возобновлять с использованием следующей наименьшей дозы препарата Мимпара. Среди пациентов с ХБП, находящихся на диализе и принимавших препарат Мимпара, у 29% пациентов из регистрационных исследований продолжительностью 6 месяцев, и у 21% и 33% пациентов (в течение первых 6 месяцев и в целом соответственно) в клиническом исследовании EVOLVE (Оценка применения цинакальцета гидрохлорида для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений), как минимум однократно концентрация кальция в сыворотке крови была менее 7,5 мг/дл (1,875 ммоль/л). Цинакальцет 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. **Новообразования** В исследовании EVOLVE, в котором участвовало 3883 диализных пациентов, случаи развития новообразований были зарегистрированы у 2,9 и 2,5 пациентов на 100 пациенто-лет в группах терапии препаратом Мимпара и плацебо, соответственно. Причинно-следственная связь с применением препарата Мимпара не установлена. **Концентрация тестостерона** Концентрация тестостерона часто бывает

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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»). **Фертильность** Клинические данные, свидетельствующие о воздействии цинакалцета 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 лактозы). Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом Lapp лактазы или нарушением всасывания глюкогалактозы не должны принимать препарат.

Старая редакция	Новая редакция
	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» Соколов А.И.