МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИМПАРА

Регистрационный номер: ЛСР-001784/08

Торговое наименование препарата: МИМПАРА

Международное непатентованное или группировочное наименование: Цинакальцет

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой 30 мг содержит:

Активное вещество: цинакальцета гидрохлорид (в пересчете на цинакальцет): 33,06 мг (30 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный – 12,02 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 121,82 мг, повидон – 3,68 мг, кросповидон – 7,62 мг, магния стеарат – 0,90 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,90 мг, воск карнаубский – 0,018 мг, опадрай II зеленый – 7,20 мг, опадрай прозрачный – 2,70 мг.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой 60 мг содержит:

Активное вещество: цинакальцета гидрохлорид (в пересчете на цинакальцет): 66,12 мг (60 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный – 24,04 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 243,64 мг, повидон – 7,36 мг, кросповидон – 15,24 мг, магния стеарат – 1,80 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,80 мг, воск карнаубский – 0,036 мг, опадрай II зеленый – 14,40 мг, опадрай прозрачный – 5,40 мг.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой 90 мг содержит:

Активное вещество: цинакальцета гидрохлорид (в пересчете на цинакальцет): 99,18 мг (90 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный – 36,06 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 365,46 мг, повидон – 11,04 мг, кросповидон –

122024

22,86 мг, магния стеарат – 2,70 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,70 мг, воск карнаубский – 0,054 мг, опадрай II зеленый – 21,60 мг, опадрай прозрачный – 8,10 мг.

Описание

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета с маркировкой “AMG” на одной стороне и “30”, или “60”, или “90” на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антипаратиреоидное средство.

Код АТХ: [H05BX01]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток паращитовидной железы, являются основными регуляторами секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Цинакальцет обладает кальцимиметическим действием, непосредственно снижающим уровень ПТГ, повышая чувствительность данного рецептора к внеклеточному кальцию. Снижение уровня ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови.

Снижение уровня ПТГ коррелирует с концентрацией цинакальцета.

После достижения равновесного состояния концентрация кальция в сыворотке остается на постоянном уровне в течение всего интервала между приемами препарата.

Вторичный гиперпаратиреоз

Взрослые пациенты

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). Демографические и исходные характеристики были типичными для популяции пациентов со вторичным гиперпаратиреозом (ГПТ), находящихся на диализе. 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 цинакальцета и плацебо, соответственно, 66% пациентов принимали витамин D перед включением в исследование, и > 90% принимали

лекарственные препараты, связывающие фосфаты. У пациентов, принимающих цинакальцет, отмечалось значительное снижение уровня иПТГ, кальция и фосфора в сыворотке, кальций-фосфорного произведения (Ca x P) по сравнению с пациентами в группе плацебо, которые получали стандартную терапию, и результаты были сопоставимы во всех трех исследованиях. В каждом из этих исследований первичная конечная точка (доля пациентов с уровнем иПТГ $\leq$ 250 пг/мл ($\leq$ 26,5 пмоль/л)) была достигнута у 41%, 46% и 35% пациентов, получающих цинакальцет, в сравнении с 4%, 7% и 6% пациентов, получающих плацебо. Примерно 60% пациентов, получающих цинакальцет, достигли снижения уровня иПТГ $\geq$ 30%, и данный эффект наблюдался по всему спектру исходных уровней иПТГ. Среднее снижение сывороточных уровней Ca x P, кальция и фосфора составляло 14%, 7% и 8%, соответственно.

Снижение уровня иПТГ и Ca x P поддерживалось на протяжении 12 месяцев терапии. Цинакальцет снижал уровень иПТГ, кальция и фосфора и Ca x P, независимо от начального уровня иПТГ или Ca x P, режима диализа (перитонеальный диализ по сравнению с гемодиализом), продолжительности диализа, и от того, применялся или нет витамин D.

Снижение уровня ПТГ ассоциировалось с незначительным снижением уровня 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 уровень ПТГ точно также, как у пациентов с диагнозом терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на диализе. Однако для пациентов в предиализной стадии почечной недостаточности не были установлены эффективность, безопасность, оптимальные дозировки и цели терапии. Данные исследования показали, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе и получающих цинакальцет, существует больший риск развития гипокальциемии по сравнению с находящимися на диализе пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности, получающими цинакальцет, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или остаточной функцией почек.

Исследование EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events – оценка терапии цинакальцетом для снижения частоты сердечно-сосудистых событий) представляло собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, оценивающее снижение риска общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений при применении цинакальцета гидрохлорида по сравнению с плацебо у 3883 пациентов с вторичным ГПТ и ХБП, находящихся на диализе. Исследование не достигло первичной цели – продемонстрировать снижение риска общей смертности или сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, сердечную недостаточность или заболеваний периферических сосудов (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,85, 1,02; p = 0,112). После поправки на исходные характеристики во вторичном анализе, ОР для первичной комбинированной конечной точки составило 0,88; 95% ДИ: 0,79, 0,97.

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

В одном исследовании 46 взрослых пациентов (29 — с карциномой паращитовидных желез, и 17 — с первичным ГПТ и тяжелой гиперкальциемией, у которых паратиреоидэктомия не дала результатов или была противопоказана) получали цинакальцет до 3 лет (в среднем — 328 дней для пациентов с карциномой паращитовидных желез, и 347 дней — для пациентов с первичным ГПТ). Цинакальцет применялся в дозах от 30 мг (2 раза в сутки) до 90 мг (4 раза в сутки). Первичной конечной точкой в данном исследовании являлось снижение концентрации кальция в сыворотке крови ≥ 1 мг/дл (≥ 0,25 ммоль/л). У пациентов с карциномой паращитовидных желез средняя концентрация кальция в сыворотке крови снижалась с 14,1 мг/дл до 12,4 мг/дл (с 3,5 ммоль/л до 3,1 ммоль/л), в то время как у пациентов с первичным ГПТ концентрация кальция в сыворотке крови снижалась с 12,7 мг/дл до 10,4 мг/дл (с 3,2 ммоль/л до 2,6 ммоль/л). У 18 из 29 пациентов (62%) с карциномой паращитовидных желез и 15 из 17 пациентов (88%) с первичным ГПТ достигнуто снижение концентрации кальция в сыворотке крови ≥ 1 мг/дл (≥ 0,25 ммоль/л).

В плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 28 недель было включено 67 взрослых пациентов с первичным ГПТ, которые соответствовали критериям для проведения паратиреоидэктомии на основании скорректированной общей концентрации кальция в сыворотке крови > 11,3 мг/дл (2,82 ммоль/л), но ≤ 12,5 мг/дл (3,12 ммоль/л), которым, однако, данное вмешательство не было выполнено. Начальная доза цинакальцета составляла 30 мг 2 раза в сутки и ее титровали для поддержания нормального диапазона скорректированной общей концентрации кальция в сыворотке крови. Значительное число пациентов, принимающих цинакальцет, достигли общую

концентрацию кальция в сыворотке крови ≤ 10,3 мг/дл (2,57 ммоль/л) и снижение общей концентрации кальция в сыворотке крови на ≥ 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) по сравнению с пациентами, принимающими плацебо (75,8% по сравнению с 0% и 84,8% по сравнению с 5,9% соответственно).

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема препарата Мимпара, максимальная концентрация 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 препарата Мимпара вместе с пищей, биодоступность цинакальцета 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 широкое распределение в тканях. Цинакальцет примерно на 97% связывается с белками плазмы и распределяется в минимальном количестве 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.

122024

Выведение

После введения здоровым добровольцам меченой радиоизотопным методом дозы 75 мг, цинакальцет подвергался быстрому и значительному окислительному метаболизму с последующей конъюгацией. Выведение радиоактивности происходило в основном путем выведения метаболитов почками. Примерно 80% вводимой дозы обнаруживалось в моче и 15% в кале.

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, уровень 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 уровень ПТГ повышается в течение 12 часов после введения дозы, и затем супрессия ПТГ сохраняется 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 у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени, и пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, сопоставим с фармакокинетическим профилем здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность легкой степени тяжести не оказывает заметного влияния на фармакокинетику цинакальцета. По сравнению с группой с нормальной функцией печени, средние показатели AUC цинакальцета 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 цинакальцета у пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности, увеличивается соответственно на 33% и 70%. Печеночная недостаточность не влияет на степень связывания цинакальцета с белками. Поскольку подбор доз проводится на основании

параметров эффективности и безопасности, для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется проводить дополнительную коррекцию дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Пол

Клиренс цинакальцета 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

Фармакокинетику цинакальцета изучали 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 добровольцев 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 цинакальцета 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 цинакальцета 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 цинакальцета в плазме может измениться и может потребоваться коррекция дозы.

Доклинические исследования безопасности

Цинакальцет не оказывал тератогенного эффекта у кроликов при использовании в дозах, соответствовавших 0,4% (из расчета значений AUC) максимальной дозы препарата при применении у человека при вторичном ГПТ (180 мг/сутки). Препарат не проявлял тератогенной активности у крыс в дозах, превышающих в 4,4 раза (из расчета значений AUC) максимальную дозу препарата при применении у человека при вторичном ГПТ. Препарат не оказывал влияния на фертильность самцов и самок при экспозиции в дозах до 4 раз превышающих дозу препарата у человека 180 мг/сутки (значения безопасного диапазона в небольшой популяции пациентов, получавших препарат в максимальной

122024

клинической дозе 360 мг/сутки, составили бы приблизительно половину приведенных выше значений).

У беременных крыс регистрировалось незначительное снижение массы тела и потребления пищи при использовании препарата в максимальной дозе. Снижение массы тела плодов также отмечалось при использовании препарата у самок в дозах, вызывавших тяжелую гипокальциемию. Было показано, что цинакальцет проникал через плацентарный барьер у кроликов.

Не было выявлено ни генотоксического, ни канцерогенного потенциала цинакальцета. По данным токсикологических исследований безопасный диапазон 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.

В исследованиях *in vitro* значения IC_{50} для транспортера серотонина и K_{ATP} каналов были в 7 и 12 раз выше, соответственно, по сравнению со значением EC_{50} для кальций-чувствительного рецептора в тех же условиях эксперимента. Клиническая значимость этого феномена не известна, однако потенциальная способность цинакальцета воздействовать на эти дополнительные мишени не может быть полностью исключена.

Показания к применению

Вторичный гиперпаратиреоз

Взрослые пациенты

Лечение вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ) у взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), находящихся на диализе.

Мимпара может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты, и/или витамин D соответственно (см. раздел «Фармакодинамика»).

122024

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз у взрослых

Снижение выраженности гиперкальциемии у взрослых пациентов с:

- карциномой паращитовидных желез.
- первичным ГПТ, при котором показана паратиреоидэктомия по результатам оценки концентрации кальция в сыворотке крови (согласно соответствующим рекомендациям по лечению), но ее выполнение не оправдано клинически или противопоказано.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному компоненту или любым другим компонентам препарата, перечисленным в разделе «Состав».

Гипокальциемия (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические данные о применении цинакальцета при беременности отсутствуют. 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 плодов у крыс при использовании токсических доз у беременных самок (см. раздел «Доклинические исследования безопасности»). При беременности препарат Мимпара следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

До настоящего времени не изучена возможность выведения цинакальцета с грудным молоком. Цинакальцет выводится с грудным молоком кормящих крыс, при этом отмечается высокое соотношение концентрации в молоке к концентрации в плазме. После тщательной оценки соотношения риск/польза, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема препарата Мимпара.

Фертильность

Клинические данные по влиянию цинакальцета на фертильность отсутствуют. В экспериментах на животных изменений фертильности не установлено.

Способ применения и дозы

Вторичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 30 мг один раз в день. Титрование дозы Мимпара следует проводить каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг (один раз в сутки), при которой у пациентов, находящихся на диализе, достигается целевая концентрация ПТГ в диапазоне 150-300 пг/мл (15,9-31,8 пмоль/л), определяемая по уровню интактного паратиреоидного гормона (иПТГ). Определение уровня ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 часов после приема препарата Мимпара. Следует придерживаться современных рекомендаций.

Уровень ПТГ следует определять через 1-4 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара. При приеме поддерживающей дозы, мониторинг уровня ПТГ должен проводиться примерно 1 раз в 1-3 месяца. Для определения уровня ПТГ можно использовать содержание интактного ПТГ (иПТГ) или биоинтактного ПТГ (биПТГ); терапия препаратом Мимпара не меняет соотношения между иПТГ и биПТГ.

Коррекция дозы в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови

Перед приемом первой дозы препарата Мимпара необходимо убедиться, что скорректированная концентрация кальция в сыворотке крови находится на уровне нижней границы диапазона нормальных значений или выше (см. раздел «Особые указания»). Диапазон нормальных значений концентрации кальция может различаться в зависимости от методов, используемых в локальной лаборатории.

Во время титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг уровня кальция в сыворотке крови, в том числе через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара. После достижения поддерживающей дозы необходима оценка концентрации кальция в сыворотке крови приблизительно 1 раз в месяц. При снижении скорректированной концентрации кальция в сыворотке крови ниже 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л) и/или развитии клинических проявлений гипокальциемии рекомендуется следующее лечение:

Скорректированная концентрация кальция в сыворотке крови или наличие клинических проявлений гипокальциемии	**Рекомендации**
< 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л), но > 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л), или наличие клинических проявлений гипокальциемии	Фосфат-связывающие препараты на основе кальция, витамин D и/или коррекция концентрации кальция в диализном растворе могут применяться для повышения концентрации кальция в сыворотке крови, согласно решению лечащего врача.
< 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л), но > 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии, несмотря на попытки повысить концентрацию кальция в сыворотке крови	Снизить дозировку или отменить препарат Мимпара.
≤ 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии и невозможность повышения дозировки витамина D	Следует прекратить прием препарата Мимпара до достижения концентрации кальция в сыворотке крови 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или разрешения симптомов гипокальциемии. Возобновление терапии препаратом Мимпара производится в дозе, сниженной на одну ступень.

Дети

Препарат Мимпара не показан для применения у детей.

Переход с этелкальцетида на препарат Мимпара

Переход с этелкальцетида на препарат Мимпара и соответствующий период вымывания у пациентов не изучали. Лечение препаратом Мимпара у пациентов, ранее получавших этелкальцетид, можно начинать только после проведения как минимум трех последовательных сеансов гемодиализа с измерением уровня сывороточного кальция. Перед назначением препарата Мимпара необходимо убедиться, что концентрация сывороточного кальция находится в диапазоне нормальных значений (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза препарата Мимпара для взрослых составляет 30 мг, кратность приема: два раза в сутки. Титрование дозы Мимпара следует проводить каждые 2-4 недели, увеличивая дозу препарата следующим образом: 30 мг два раза в сутки, 60 мг два раза в сутки, 90 мг два раза в сутки и 90 мг три или четыре раза в сутки по мере необходимости для снижения концентрации кальция в сыворотке крови до верхнего предела нормального диапазона или ниже. Максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг при кратности приема четыре раза в сутки.

Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара. С того момента, когда установлена поддерживающая доза, концентрация сывороточного кальция должна определяться каждые 2-3 месяца. После титрования до максимальной дозы, следует проводить периодический мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови. Если клинически значимое снижение уровня кальция в сыворотке крови не достигается на поддерживающей дозе, следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом Мимпара (см. раздел «Фармакодинамика»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мимпара у детей при лечении карциномы паращитовидных желез и первичного гиперпаратиреоза не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью не требуется коррекция начальной дозы. Препарат Мимпара следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степеней. Необходимо тщательное клиническое наблюдение пациента в период подбора дозы (титрования) и при продолжении терапии (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки необходимо принимать целиком, не разжевывая, не разламывая и не разделяя их.

Препарат Мимпара рекомендуется принимать во время еды или вскоре после приема пищи, поскольку в ходе исследований было показано, что биодоступность цинакальцета увеличивается при приеме препарата с пищей (см. раздел «Фармакокинетика»).

Побочное действие

Резюме по профилю безопасности препарата

Вторичный гиперпаратиреоз, карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Согласно имеющимся данным у пациентов, получавших цинакальцет 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.

Табличный перечень нежелательных реакций

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 цинакальцетом в плацебо-контролируемых исследованиях и несравнительных исследованиях: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (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:

Класс систем органов MedDRA	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто*	Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Анорексия, снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Судорожные припадки†, головокружение, парестезия, головная боль
Нарушения со стороны сердца	Неизвестно*	Ухудшение течения сердечной недостаточности†, удлинение интервала QT и желудочковая аритмия на фоне гипокальциемии †
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия

122024

Класс систем органов MedDRA	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Инфекция верхних дыхательных путей, диспноэ, кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота, рвота
	Часто	Диспепсия, диарея, боли в животе, боли в эпигастрии, запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожные высыпания
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, мышечные спазмы, боль в спине
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Гипокальциемия †, гиперкалиемия, снижение концентрации тестостерона †

† - см. раздел «Особые указания»

* - см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»

Описание отдельных нежелательных реакций

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 цинакальцет в ходе пострегистрационного наблюдения за безопасностью, регистрировались отдельные случаи

идиосинкразической 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 желудочковой аритмии, возникшие вследствие гипокальциемии, однако частота развития таких нарушений не может быть оценена на основании имеющихся данных (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Цинакальцета гидрохлорид не показан к применению в педиатрической практике.

В клиническом исследовании с участием педиатрических пациентов был зарегистрирован летальный случай у пациента с тяжелой гипокальциемией.

Передозировка

Дозы, титрованные до уровня до 300 мг один раз в день, назначали взрослым пациентам, находящимся на диализе, при этом нежелательных явлений не отмечалось.

Передозировка препаратом Мимпара может привести к гипокальциемии. В случае передозировки у пациентов следует контролировать концентрацию кальция, для своевременного выявления гипокальциемии. Следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Поскольку степень связывания цинакальцета с белками высокая, гемодиализ при передозировке не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, достоверно снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови

Одновременное применение препарата Мимпара с другими лекарственными препаратами, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови, может повысить риск развития гипокальциемии (см. раздел «Особые указания»). Пациенты, получающие препарат Мимпара, не должны получать этелкальцетид (см. раздел «Особые указания»).

Влияние других лекарственных препаратов на цинакальцет

Цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием 200 мг кетоконазола два раза в день (мощный ингибитор CYP3A4) приводил к повышению концентрации цинакальцета примерно в 2 раза. Может потребоваться коррекция дозы препарата Мимпара, если пациент, получающий препарат Мимпара, начинает или прекращает терапию мощным ингибитором (например, кетоконазол,

122024

итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктором (например, рифампицин) этого фермента.

Данные, полученные при проведении экспериментов *in vitro* указывают на то, что цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP1A2. Курение стимулирует активность CYP1A2. Было отмечено, что клиренс цинакальцета на 36-38% выше у курильщиков, чем у некурящих. Эффект ингибиторов CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин) на плазменные концентрации цинакальцета не изучался. 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 цинакальцета.

Севеламер

Одновременное применение севеламера (2400 мг три раза в день) не оказывало влияния на фармакокинетику цинакальцета.

Пантопразол

Одновременное применение пантопразола (80 мг один раз в день) не изменяло фармакокинетику цинакальцета.

Влияние цинакальцета на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом P450 2D6 (CYP2D6):

Цинакальцет является мощным ингибитором CYP2D6. Может потребоваться коррекция доз одновременно применяемых лекарственных средств, в особенности используемых в индивидуальной титруемой дозе и обладающих узким терапевтическим индексом, преимущественно метаболизирующихся CYP2D6 (например, флекаинид, пропафенон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин).

Дезипрамин

Одновременный прием дозы 90 мг цинакальцета один раз в день с 50 мг дезипрамина, трициклического антидепрессанта, преимущественно метаболизирующегося CYP2D6, значительно повышал уровень экспозиции дезипрамина (в 3,6 раза) (90% доверительный интервал 3,0; 4,4) у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6.

Декстрометорфан

Многократный прием цинакальцета в дозе 50 мг увеличивал AUC декстрометорфана при приеме в дозе 30 мг (метаболизируемого преимущественно CYP2D6), в 11 раз у быстрых метаболизаторов CYP2D6.

Варфарин

Многократный пероральный прием цинакальцета не влиял на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина (измерялись протромбиновое время и активность фактора свертывания крови VII).

Отсутствие эффекта цинакальцета на фармакокинетику R- и S-варфарина и отсутствие аутоиндукции ферментов у пациентов после многократного приема препарата указывает на то, что цинакальцет не является индуктором CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 у человека.

Мидазолам

Одновременное применение цинакальцета (90 мг) и перорального мидазолама (2 мг), субстрата CYP3A4 и CYP3A5, не влияло на фармакокинетику мидазолама. Эти данные указывают на то, что цинакальцет не влияет на фармакокинетику класса лекарственных препаратов, метаболизирующихся CYP3A4 и CYP3A5, таких как некоторые иммунодепрессанты, включая циклоспорин и такролимус.

Фармацевтическая несовместимость

Не применимо.

Особые указания

Сывороточный кальций

У взрослых и детей, принимавших препарат Мимпара, были зарегистрированы угрожающие жизни явления и случаи смерти, связанные с гипокальциемией. Проявления гипокальциемии могут включать парестезии, миалгии, спазмы, тетанию и судороги. Снижение концентрации кальция в сыворотке крови может также удлинять интервал QT и, как следствие, приводить к развитию желудочковых аритмий на фоне гипокальциемии. У пациентов, принимавших цинакальцет, были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и развития желудочковых аритмий (см. раздел «Побочное действие»). Следует соблюдать осторожность при лечении 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 цинакальцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении развития гипокальциемии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять в течение 1 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара.

122024

Взрослые пациенты

Лечение препаратом Мимпара не следует возобновлять у пациентов с концентрацией кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже нижней границы нормального диапазона.

Среди пациентов с ХБП, находящихся на диализе и принимающих препарат Мимпара, примерно 30% пациентов имели как минимум однократно концентрацию кальция в сыворотке крови менее 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л).

Пациенты с ХБП, не получающие диализ

Цинакальцет не показан взрослым 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 низким уровнем начальной концентрации кальция и/или наличием остаточной функции почек.

Судороги

У пациентов, получавших препарат Мимпара, регистрировались случаи судорожных припадков (см. раздел «Побочное действие»). Значительное снижение концентрации кальция в сыворотке крови приводило к снижению судорожного порога. Поэтому необходим тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови у пациентов, получающих препарат Мимпара, особенно имеющих судорожные расстройства в анамнезе.

Гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности

У пациентов с нарушением функции сердца регистрировались случаи гипотензии и/или ухудшения течения сердечной недостаточности, у которых не могла быть полностью исключена причинно-следственная связь с применением цинакальцета, и которые могут быть обусловлены снижением концентрации кальция в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»).

Сочетанное применение с другими лекарственными средствами

Следует с осторожностью применять препарат Мимпара у пациентов, получающих любые другие лекарственные средства, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови. Необходим тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты, получающие препарат Мимпара, не должны получать этелкальцетид, поскольку одновременное применение этих двух препаратов может приводить к развитию тяжелой гипокальциемии.

122024

Общие

При постоянном подавлении уровня ПТГ в 1,5 раза ниже уровня верхней границы нормы по результатам анализа иПТГ, может развиться адинамическая болезнь кости. Если уровень ПТГ снизится ниже рекомендуемого диапазона у пациентов, получающих препарат Мимпара, следует снизить дозу препарата Мимпара и/или витамина D, или прекратить терапию.

Уровень тестостерона

Уровень тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Данные клинического исследования, включавшего взрослых пациентов с ТСПН, и находящихся на диализе, показали, что уровень свободного тестостерона снижался 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 уровня свободного и общего тестостерона у пациентов за 3-летний период лечения препаратом Мимпара. Клиническая значимость снижения уровня сывороточного тестостерона не установлена.

Печеночная недостаточность

Поскольку концентрация цинакальцета в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (по классификации Чайлд-Пью) может быть выше в 2-4 раза, у таких пациентов препарат Мимпара следует применять с осторожностью, и во время лечения необходим тщательный мониторинг (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Лактоза

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать препарат.

Особые меры предосторожности при утилизации

Специальные требования по утилизации отсутствуют.

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями, изложенными в действующих документах.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

У пациентов, получающих препарат Мимпара, регистрировались случаи головокружения и судорог, которые способны оказывать серьезное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами (см. раздел «Особые указания»).

122024

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30, 60, 90 мг.

По 14 таблеток в блистер Аклар/ПВХ/ПВА и фольги алюминиевой. На фольгу алюминиевую наносят защитную цветную полосу из термочернил. По 1, 2 или 6 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

На каждую пачку наклеивают две прозрачные защитные этикетки-контроль первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпуск по рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы

Патеон Инк., Торонто Риджинал Оперейшнс,

2100 Синтекс Корт, Миссисога, Онтарио, L5N 7 K9 Канада или

Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед (АМЛ),

Роуд 31, Км 24.6, Джанкос, Пуэрто-Рико, PR 00777-4060, Соединенные Штаты Америки.

Фасовщик (первичная упаковка)

АндерсонБрекон (Великобритания) Лимитед,

Блоки 2-7, Уай Вэлли Бизнес Парк, Брекон Роуд, Хей-он-Уай, Херефорд, HR3 5PG, Великобритания.

122024

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

АндерсонБрекон (Великобритания) Лимитед,

Блоки 2-7, Уай Вэлли Бизнес Парк, Брекон Роуд, Хей-он-Уай, Херефорд, HR3 5PG, Великобритания или

ООО «Добролек», Россия,

115446, г. Москва, Коломенский проезд, 13 А.

Выпускающий контроль качества

Амджен Европа Б.В.,

Минервум 7061, NL-4817 ZK Бреда, Нидерланды или

ООО «Добролек», Россия,

115446, г. Москва, Коломенский проезд, 13 А.

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Амджен»

123112, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж

Тел: +7 (495) 745 04 78

Факс: +7 (499) 995 19 65

Старший специалист отдела
регуляторных отношений
ООО «Амджен», Россия

А.Ю. Лохмотов

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 5

122024