МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006540-281020
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Цинакред®

Регистрационное удостоверение:

Торговое наименование: Цинакред®

Международное непатентованное наименование: цинакальцет

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 30 мг и 60 мг содержит:

Действующее вещество: цинакальцета гидрохлорид 33,06 мг (в пересчете на цинакальцет – 30 мг) или 66,12 мг (в пересчете на цинакальцет – 60 мг) соответственно.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101), крахмал прежелатинизированный (Starch 1500), кросповидон (тип А), повидон (К-12), целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; *пленочная оболочка:* опадрай II зеленый 32К510035 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е171), триацетин, краситель индигокармин (Е132), краситель железа оксид желтый (Е172)).

Описание

Дозировка 30 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-зеленого цвета, с тиснением «С» на одной стороне и «30» на другой стороне. На разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Дозировка 60 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-зеленого цвета, с тиснением «С» на одной стороне и «60» на другой стороне. На разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Антипаратиреоидное средство

Код АТХ:

H05BX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Снижение концентрации ПТГ коррелирует с концентрацией цинакальцета. После достижения состояния равновесия концентрация кальция в плазме крови остается на постоянном уровне в течение всего интервала между приемами препарата.

Вторичный гиперпаратиреоз

Три клинических исследования продолжительностью шесть месяцев (двойные слепые, плацебо-контролируемые) включали пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, с неконтролируемой формой вторичного гиперпаратиреоза (1136 пациентов). Средние начальные показатели концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в трех клинических исследованиях составляли 733 и 683 пг/мл (77,8 и 72,4 пмоль/л) в группах цинакальцета и плацебо соответственно, 66% пациентов принимали витамин D перед включением в исследование, и более 90% принимали препараты, связывающие фосфаты. У пациентов, принимающих цинакальцет, отмечалось значительное снижение концентрации иПТГ, кальция и фосфора в плазме крови, кальций-фосфорного произведения (Ca × P) по сравнению с пациентами в группе плацебо, которые получали стандартную терапию. Снижение концентрации иПТГ и Ca × P поддерживалось на протяжении 12 месяцев терапии. Цинакальцет снижал концентрации иПТГ, Ca × P, кальция и фосфора независимо от начальных концентраций иПТГ или Ca × 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 (ЩФ), 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 с хронической болезнью почек

(ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом, не находящихся на диализе, указывают на то, что цинакальцет снижал концентрации ПТГ аналогичным образом, как и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) и вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на диализе. Однако для пациентов с почечной недостаточностью в предиализной 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.

Первичный гиперпаратиреоз (ГПТ) и рак паращитовидных желез

В основном исследовании 46 пациентов (29 с диагнозом карцинома паращитовидной железы» и 17 с первичным гиперпаратиреозом (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 паращитовидной железы 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 плазме крови >1 мг/дл (> 0,25 ммоль/л). У пациентов с карциномой паращитовидной железы средняя концентрация кальция в плазме 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 плазме крови снизилась с 12,7 мг/дл до 10,4 мг/дл (с 3,2 ммоль/л до 2,6 ммоль/л). У 18 (б2%) из 29 пациентов с карциномой паращитовидной железы и 15 (88%) из 17 пациентов с первичным ГПТ достигнуто снижение концентрации кальция в плазме крови >1 мг/дл (0,25 ммоль/л).

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема максимальная концентрация (C_{max}) цинакальцета в плазме крови достигается примерно через 2-6 ч. 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 ч и окончательным периодом полувыведения от 30 до 40 ч. Равновесное состояние концентрации цинакальцета достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Фармакологические параметры цинакальцета не изменяются со временем.

Метаболизм

Цинакальцет метаболизируется группой ферментов, преимущественно изоферментами CYP3A4 и CYP1A2 (роль изофермента CYP1A2 не была подтверждена клиническими методами). Основные циркулирующие метаболиты неактивны.

Согласно данным исследований *in vitro*, цинакальцет является мощным ингибитором изофермента CYP2D6, однако при концентрациях, достигавшихся в клинических условиях, цинакальцет не подавляет активности других изоферментов CYP, в том числе изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, и также не является индуктором изоферментов 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 почками. Примерно 80% вводимой дозы обнаруживалось в моче и 15% выведено через кишечник.

Линейность/нелинейность

Увеличение площади по фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} цинакальцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования 30-180 мг 1 раз в сутки.

Фармакокинетические/фармакодинамические взаимодействия

Вскоре после введения цинакальцета, ПТГ начинает понижаться; при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 ч после введения, что соответствует максимальной концентрации цинакальцета (C_{max}). После этого концентрация цинакальцета

начинает снижаться, а концентрация ПТГ остается примерно на том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования один раз в сутки. Концентрация ПТГ в клинических исследованиях цинакальцета измерялась в конце интервала дозирования.

Особые группы пациентов

Пожилые. В фармакокинетике цинакальцета не отмечено клинически значимых различий, связанных с возрастом пациентов.

Почечная недостаточность. Фармакокинетический профиль цинакальцета при почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степени и при гемодиализе или перитонеальном диализе сопоставим с фармакокинетическим профилем цинакальцета у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность. Печеночная недостаточность легкой степени не оказывает заметного влияния на фармакокинетику цинакальцета. По сравнению с группой с нормальной функцией печени средние показатели AUC цинакальцета были примерно в 2 раза выше в группе с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и примерно в 4 раза выше при печеночной недостаточности тяжелой степени. Средний период полувыведения цинакальцета у пациентов со средней степенью тяжести и тяжелой степенью печеночной недостаточности увеличивается соответственно на 33% и 70%. Печеночная недостаточность не влияет на степень связывания цинакальцета с белками. Поскольку подбор доз для каждого пациента 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»).

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. Фармакокинетика цинакальцета была изучена у 12 детей (6-17 лет) с ХБП, находящихся на диализе, после однократного приема 15 мг.

Средние значения AUC и C_{max} (23,5 (диапазон от 7,22 до 77,2) нг*ч/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*ч/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 изофермента CYP1A2. Если пациент прекращает или начинает курить во время терапии, концентрация цинакальцета в плазме может измениться и может потребоваться коррекция дозы.

Показания к применению

Вторичный гиперпаратиреоз

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

Препарат Цинакред® может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты, и/или витамин D, соответственно.

Рак паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз у взрослых

С целью снижения выраженности гиперкальциемии у взрослых пациентов с:

- раком паращитовидных желез;
- первичным гиперпаратиреозом, если по результатам оценки концентрации кальция в плазме крови показана паратиреоидэктомия (согласно соответствующим клиническим рекомендациям по лечению), но ее выполнение клинически нецелесообразно или противопоказано.

Противопоказания

Гиперчувствительность к цинакальцету и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата.

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

Период грудного вскармливания.

Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

В период беременности, у пациентов со средней степенью тяжести и тяжелой степенью печеночной недостаточности, при наличии факторов риска удлинения интервала QT.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинические данные о применении цинакальцета у беременных отсутствуют. Как показали доклинические исследования на кроликах, цинакальцет проникает через плацентарный барьер. В экспериментах на животных не выявлено прямого отрицательного воздействия

на ход беременности, родов или постнатальное развитие. Также не выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия в ходе экспериментов на беременных самках крыс и кроликов, за исключением снижения массы плодов при введении токсических доз цинакальцета беременным самкам крыс.

В период беременности цинакальцет следует применять только в случае, если возможная польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Исследования на животных показали, что цинакальцет проникает в молоко лактирующих крыс с высоким соотношением его концентрации в молоке к концентрации в плазме крови. Применение цинакальцета в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости проведения терапии цинакальцетом следует провести тщательную оценку соотношения «пользы-риска» для решения вопроса о прекращении грудного вскармливания или приема препарата Цинакред®

Способ применения и дозы

Внутрь.

Цинакальцет рекомендуется принимать во время еды или вскоре после приема пищи, так как в ходе исследований было показано, что биодоступность цинакальцета увеличивается при приеме препарата с пищей.

Таблетки нужно принимать целиком, не разжевывая, не разламывая и не разделяя.

Вторичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза цинакальцета для взрослых составляет 30 мг один раз в сутки. Титрование дозы следует проводить каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг (один раз в сутки), при которой у пациентов на диализе достигается целевая концентрация ПТГ в диапазоне 150-300 пг/мл (15,9-31,8 пмол/л), определяемая по концентрации иПТГ. Определение концентраций ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 ч после приема препарата. При оценке концентрации ПТГ следует придерживаться современных рекомендаций.

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

Коррекция дозы в зависимости от концентрации кальция в плазме крови

Перед началом терапии цинакальцетом необходимо удостовериться, что

скорректированная концентрация кальция в плазме крови находится на уровне нижней границы нормы или выше ее. Диапазон нормальных значений концентрации кальция может различаться в зависимости от методов, используемых в локальной лаборатории.

Во время титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг концентрации кальция в плазме крови, в том числе через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы цинакальцета. При достижении поддерживающей дозы, концентрация кальция в плазме крови должна определяться примерно 1 раз в месяц. При снижении скорректированной концентрации кальция в крови ниже 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л) и/или развитии клинических симптомов гипокальциемии необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

Значение концентрации кальция в плазме крови или клинические симптомы гипокальциемии	Рекомендации
< 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л) и > 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или наличие клинических симптомов гипокальциемии	Для повышения концентрации кальция в плазме крови, в зависимости от результата клинической оценки, можно применять содержащие кальций фосфат-связывающие препараты, стеролы группы витамина D и/или провести коррекцию концентрации кальция в диализирующей жидкости.
< 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л) и > 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие клинические симптомы гипокальциемии, несмотря на мероприятия по повышению концентрации кальция в плазме крови	Уменьшение дозы или временное прекращение терапии препаратом Цинакред®.
≥ 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии в сочетании с невозможностью повышения содержания витамина D	Прекращение приема препарата Цинакред® до достижения концентрации кальция в плазме крови 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или разрешения симптомов гипокальциемии. Возобновление терапии препаратом Цинакред® должно осуществляться с более низкой дозы цинакальцета.

Сопутствующую терапию препаратами, связывающими фосфаты и/или витамин D, нужно корректировать по мере необходимости.

Переход с этелкальцетида на препарат Цинакред®

Переход с этелкальцетида на препарат Цинакред® и соответствующий период «вымывания» у пациентов не изучался. Применение препарата Цинакред®, у пациентов, ранее получавших терапию этелкальцетидом, можно начинать только после проведения 3-х последовательных сеансов гемодиализа с определением концентрации кальция в плазме крови. Перед приемом препарата Цинакред® необходимо убедиться, что концентрация кальция в плазме крови находится в диапазоне нормальных значений.

Рак паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза цинакальцета у взрослых составляет 30 мг 2 раза в сутки. Титрование дозы цинакальцета следует проводить каждые 2-4 недели в следующей последовательности изменения дозы: 30 мг 2 раза в сутки, 60 мг 2 раза в сутки, 90 мг 2 раза в сутки и 90 мг 3 или 4 раза в сутки, по мере необходимости для снижения концентрации кальция в плазме крови до верхней границы нормального диапазона или ниже. Максимальная доза цинакальцета, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг при кратности приема 4 раза в сутки.

Концентрацию кальция в плазме крови следует определять через 1 неделю после начала терапии и при каждой коррекции дозы цинакальцета.

При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрацию кальция в крови следует определять каждые 2-3 месяца. По завершении периода титрования до достижения максимальной дозы цинакальцета, следует проводить периодический мониторинг концентрации кальция в плазме крови.

Если клинически значимое снижение концентрации кальция в плазме крови не достигается на поддерживающей дозе цинакальцета, следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом Цинакред®.

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность применения цинакальцета у детей и подростков до 18 лет с раком паращитовидных желез и первичным гиперпаратиреозом не установлены.

Применение препарата Цинакред® у пациентов до 18 лет с вторичным гиперпаратиреозом не показано.

У пациентов с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции начальной дозы не требуется. Цинакальцет следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой степени.

Следует тщательно наблюдать за пациентом в период подбора дозы цинакальцета (титрования) и при длительной терапии

Побочное действие

Вторичный гиперпаратиреоз, рак 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 реакций были, главным образом, тошнота и рвота.

Возможные нежелательные реакции на фоне терапии цинакальцетом распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10) и частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных).

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: судороги, головокружение, парестезии, головная боль.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна*: ухудшение течения сердечной недостаточности, удлинение интервала QT и желудочковые аритмии как следствие гипокальциемии.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: инфекция верхних дыхательных путей, одышка, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота.

Часто: диспепсия, диарея, боль в животе, боль в верхней части живота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани

Часто: сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: миалгия, мышечный спазм, боль в спине.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: астения.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Часто: гипокальциемия, гипокалиемия, снижение концентрации тестостерона.

* - см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности

При применении цинакальцета 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.

Артериальная гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности

У пациентов с сердечной недостаточностью, принимавших цинакальцет в ходе пострегистрационных 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 цинакальцета 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.

Дети

Цинакальцет противопоказан к применению у детей. Эффективность и безопасность применения цинакальцета у детей не изучены. В клиническом исследовании у детей был зарегистрирован случай смерти пациента с тяжелой гипокальциемией.

Передозировка

Дозы цинакальцета до 300 мг (один раз в сутки) безопасны для пациентов, находящихся на диализе.

Передозировка цинакальцетом может привести к гипокальциемии.

В случае передозировки следует мониторировать концентрацию кальция в плазме крови для своевременного выявления симптомов и признаков гипокальциемии у пациентов. Следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

Поскольку степень связывания цинакальцета с белками высокая, гемодиализ не является эффективным терапевтическим методом при передозировке.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных препаратов на цинакальцет

Цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием 200 мг кетоконазола 2 раза в сутки (мощный ингибитор изофермента CYP3A4) приводил к повышению концентрации цинакальцета примерно в 2 раза. При необходимости одновременного приема ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, телитромицина, вориконазола, ритонавира) или индукторов CYP3A4 (например, рифампицина) может потребоваться коррекция дозы цинакальцета.

Данные, полученные при проведении экспериментов *in vitro* указывают на то, что цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP1A2. Курение стимулирует активность изофермента CYP1A2. Отмечено, что клиренс цинакальцета на 36-38% выше у курящих, чем у некурящих. Влияние ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина) на плазменные концентрации цинакальцета не изучалось. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом пациент начинает или прекращает курение или начинает/прекращает одновременный прием мощных ингибиторов изофермента CYP1A2.

Кальция карбонат

Одновременное применение кальция карбоната (однократная доза 1500 мг) не влияло на фармакокинетику цинакальцета.

Севеламер

Одновременное применение севеламера (2400 мг 3 раза в сутки) не оказывало влияния на фармакокинетику цинакальцета.

Пантопразол

Одновременное применение пантопразола (80 мг 1 раз в сутки) не влияло на фармакокинетику цинакальцета.

Влияние цинакальцета на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизируемые с участием изофермента CYP2D6

Цинакальцет является мощным ингибитором изофермента CYP2D6. Сочетанное применение цинакальцета с препаратами с узким терапевтическим диапазоном и/или вариабельной фармакокинетикой, метаболизирующихся с участием CYP2D6 (например, флекаинидом, пропафеноном, метопрололом, дезипрамином, нортриптилином, кломипрамином) может потребовать адекватной коррекции дозы этих лекарственных препаратов.

Дезипрамин

Одновременный прием цинакальцета в дозе 90 мг 1 раз в сутки и дезипрамина (преимущественно метаболизирующегося CYP2D6) в дозе 50 мг значительно повышал экспозицию дезипрамина у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6 (в 3,6 раза).

Варфарин

Многократный пероральный прием цинакальцета не влиял на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина (на основании определения протромбинового времени и активности VII фактора свертывания крови).

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 изоферментов CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 у человека.

Мидозолам:

Одновременное применение цинакальцета в дозе 90 мг и мидозолама (субстрата CYP3A4 и CYP3A5) в дозе 2 мг не влияет на фармакокинетику мидозолама. Эти данные указывают на то, что цинакальцет не влияет на фармакокинетику лекарственных средств, метаболизирующихся с участием изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, таких как некоторые иммунодепрессанты, включая циклоспорин и тахролимус.

Лекарственные средства, достоверно снижающие концентрацию кальция в плазме крови

Одновременное применение цинакальцета с другими лекарственными средствами, достоверно снижающими концентрацию кальция в плазме крови, может повысить риск развития гипокальциемии. Пациенты, которым проводится терапия цинакальцетом, не должны получать этелкальцетид.

Особые указания

Судороги

У пациентов, получавших терапию цинакальцетом, регистрировались случаи судорожных приступов. Значительное снижение концентрации кальция в плазме крови приводило к понижению судорожного порога. Необходим тщательный контроль концентрации кальция в крови, особенно у пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе.

Артериальная гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности

У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих цинакальцет, в ходе пострегистрационных наблюдений отмечались отдельные идиосинкразические случаи артериальной гипотензии и/или ухудшения течения сердечной недостаточности, причинная связь которых с цинакальцетом не может быть полностью исключена и возможно обусловлена снижением концентрации кальция в крови.

Концентрация кальция в плазме крови

Терапию цинакальцетом не следует проводить при концентрации кальция в плазме крови (с поправкой на альбумин) меньше нижней границы нормы.

У пациентов, принимавших цинакальцет, включая детей, были зарегистрированы угрожающие жизни явления и случаи смерти, связанные с гипокальциемией. Проявления гипокальциемии могут включать парестезию, миалгию, мышечные спазмы, тетанию и судороги. Снижение плазменного кальция может также удлинять интервал QT и, как следствие, приводить к развитию желудочковых аритмий. У пациентов, принимавших цинакальцет, были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и развития желудочковых аритмий вследствие гипокальциемии. Следует соблюдать осторожность при

лечении пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QT (например, пациентов с диагностированным врожденным синдромом удлиненного интервала QT или пациентов, получающих лекарственные препараты, по имеющимся данным удлиняющие интервал QT). Необходимо проводить тщательный мониторинг в отношении развития гипокальциемии.

Пациенты с ХБП, не получающие диализ

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 кальция в крови < 8,4 мг/дл [2,1 ммоль/л]) по сравнению с пациентами на диализе, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или наличием остаточной функции почек.

Общие меры предосторожности

При хроническом подавлении концентрации ПТГ ниже концентрации, составляющей приблизительно 1,5 от верхней границы нормы по результатам анализа иПТГ, может развиться адинамическая болезнь кости. Если концентрация ПТГ уменьшится ниже рекомендуемого диапазона, следует снизить дозу цинакальцета и/или витамина D, или прекратить терапию цинакальцетом.

Новообразования

В клиническом исследовании с участием 3883 диализных пациентов случаи развития новообразований были зарегистрированы у 2,9 и 2,5 пациентов на 100 пациенто-лет в группах применения цинакальцета и плацебо, соответственно. Причинно-следственная связь с применением цинакальцета не установлена.

Концентрация тестостерона

Концентрация тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с ТСПН. 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 цинакальцет, и на 16,3% – у пациентов в группе плацебо, через 6 месяцев после начала терапии. Открытая продленная фаза данного исследования не показала дальнейшего снижения концентрации свободного и общего тестостерона у пациентов в течение 3-летнего периода терапии цинакальцетом.

Клиническая значимость снижения концентрации сывороточного тестостерона не установлена.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Следует с осторожностью применять цинакальцет у пациентов, получающих любые другие

лекарственные средства, достоверно снижающие концентрацию кальция в плазме крови. Необходим тщательный контроль концентрации кальция в крови. Пациенты, которым проводится терапия цинакальцетом, не должны получать этекальцетид, так как их одновременное применение может приводить к развитию тяжелой гипокальциемии.

Печеночная недостаточность

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести 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.

Фертильность

Клинические данные, свидетельствующие о влиянии цинакальцета на фертильность, отсутствуют. Эксперименты на животных не показали воздействия на фертильность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами не проводились. При появлении головокружения не рекомендуется управлять транспортом и заниматься потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в блистер из (ПВХ/Aclar) пленки/алюминиевой фольги. По 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия / Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

Производственное подразделение-II, участки № 42, 45 и 46, Бачупалли Вилладж, Бачупалли Мандал, Медчал Малкаджгири Дистрикт, штат Телангана, 500090, Индия / Formulations Technical Operations-Unit II, Sy.No. 42, 45 & 46 Bachupally Village, Bachupally Mandal,

Medchal Malkajgiri District, Telangana State, India – 500 090.

Организация, принимающая претензии от потребителей

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1

тел: (495) 795-39-39

факс: (495) 795-39-08

Директор Представительства Е.Ю. Пышакова