

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цинакальцет-Эдвансд, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Цинакальцет-Эдвансд, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Цинакальцет-Эдвансд, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цинакальцет

Цинакальцет-Эдвансд, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит цинакальцет (в виде гидрохлорида) 33,06 мг в пересчете на цинакальцет 30,00 мг.

Цинакальцет-Эдвансд, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит цинакальцет (в виде гидрохлорида) 66,12 мг в пересчете на цинакальцет 60,00 мг.

Цинакальцет-Эдвансд, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит цинакальцет (в виде гидрохлорида) 99,18 мг в пересчете на цинакальцет 90,00 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Цинакальцет-Эдвансд, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до зеленого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до белого цвета.

Цинакальцет-Эдвансд, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до зеленого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до белого цвета.

Цинакальцет-Эдвансд, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до зеленого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Цинакальцет-Эдвансд показан к применению у взрослых.

Вторичный гиперпаратиреоз

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

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

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.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Вторичный гиперпаратиреоз:

Взрослые и пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 30 мг один раз в день. Подбор дозировки препарата Цинакальцет-Эдвансд 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 паратиреоидного гормона (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 ч после приема препарата Цинакальцет-Эдвансд. При оценке уровня ПТГ следует придерживаться современных клинических рекомендаций.

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

Коррекция дозировки в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови

Перед приемом первой дозы цинакальцета необходимо убедиться, что концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови находится на уровне нижней границы диапазона нормальных значений или выше (см. раздел 4.4). Диапазон нормальных значений концентрации кальция может различаться в зависимости от методов, используемых в локальной лаборатории.

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

Уровень скорректированного кальция в сыворотке крови или наличие клинических проявлений гипокальциемии	Рекомендация
< 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.
≤ 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии и невозможность повышения дозировки и витамина D.	Следует прекратить прием препарата до достижения концентрации кальция в сыворотке крови 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или разрешения симптомов гипокальциемии. Возобновление терапии препаратом производится в дозе, сниженной на одну ступень.

Переход с этелкальцетида на препарат Цинакальцет-Эдвансд

Переход с этелкальцетида на препарат Цинакальцет-Эдвансд и соответствующий период вымывания у пациентов не изучали. Лечение препаратом Цинакальцет-Эдвансд у пациентов, ранее получавших этелкальцетид, можно начинать только после проведения как минимум трех последовательных сеансов гемодиализа с измерением уровня сывороточного кальция. Перед назначением препарата Цинакальцет-Эдвансд необходимо убедиться, что концентрация сывороточного кальция находится в диапазоне нормальных значений (см. разделы 4.4 и 4.8).

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза цинакальцета у взрослых составляет 30 мг, кратность приема — 2 раза в сутки. Подбор дозы цинакальцета следует проводить каждые 2-4 недели, увеличивая дозу препарата следующим образом: 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 сыворотке крови до верхнего предела нормального диапазона или ниже. Максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг при кратности приема 4 раза в сутки.

Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять через 1 неделю после начала терапии или шага коррекции дозы цинакальцета. С того момента, когда установлена поддерживающая доза, концентрация сывороточного кальция должна определяться каждые 2-3 месяца. По завершении периода подбора 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 цинакальцетом (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью не требуется коррекции начальной дозы. Цинакальцет-Эдвансд следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести. Необходимо тщательное клиническое наблюдение за пациентом в период подбора дозы (титрования) и при продолжении терапии (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Препарат Цинакальцет-Эдвансд не показан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки необходимо принимать целиком, не разжевывать, не измельчать и не делить их. Препарат Цинакальцет-Эдвансд 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 5.2).

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к цинакальцету или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Гипокальциемия (см. разделы 4.2 и 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Сывороточный кальций

У взрослых и детей, принимавших цинакальцет, 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 4.8). 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 4.2). Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять в течение 1 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Цинакальцет-Эдвансд.

Взрослые пациенты

Лечение цинакальцетом 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 цинакальцет, примерно 30 % пациентов имели как минимум однократно концентрацию кальция в сыворотке крови менее 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л).

Пациенты с хронической болезнью почек (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 цинакальцет, регистрировались случаи судорожных припадков (см. раздел 4.8). Значительное снижение концентрации кальция в сыворотке крови приводило к снижению судорожного порога. Поэтому необходим тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови у пациентов, получающих цинакальцет, 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 4.8).

Сочетанное применение с другими лекарственными средствами

Следует с осторожностью применять цинакальцет 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 4.5).

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

Общие

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

Уровень тестостерона

Уровень тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с ТСПН. 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 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 свободного и общего тестостерона у пациентов за 3-летний период лечения цинакальцетом. 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 цинакальцет следует применять с осторожностью, и во время лечения необходим тщательный мониторинг (см. разделы 4.2 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, достоверно снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови

Одновременное применение Цинакальцет-Эдвансд с другими лекарственными препаратами, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови, может повысить риск развития гипокальциемии (см. раздел 4.4). Пациенты, получающие препарат Цинакальцет-Эдвансд, не должны получать этелкальцетид (см. раздел 4.4).

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 Цинакальцет-Эдвансд, если пациент, получающий препарат Цинакальцет-Эдвансд, начинает или прекращает терапию мощным ингибитором (например, кетоконазол, 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 Цинакальцет-Эдвансд 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, пропafenон, 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 (3,6 раза) (90 % доверительный интервал 3,0; 4,4) у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6.

Декстрометорфан

Одновременный 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.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические данные о применении цинакальцета при беременности отсутствуют. В экспериментах на животных не было выявлено прямого отрицательного воздействия на течение беременности, родов или постнатальное развитие. В исследованиях на беременных крысах и кроликах не наблюдалось эмбриональной/фетальной токсичности, за исключением снижения массы тела плода у крыс при применении доз, связанных с материнской токсичностью (см. раздел 5.3). При беременности цинакальцет следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли цинакальцет с грудным молоком у человека. Цинакальцет выделяется с молоком у крыс при лактации, при этом отмечается высокое соотношение его концентрации в молоке к его концентрации в плазме. После тщательной оценки соотношения риск/польза, следует принять решение о прекращении или грудного вскармливания или лечения препаратом Цинакальцет-Эдвансд.

Фертильность

Клинические данные по влиянию цинакальцета на фертильность отсутствуют. В экспериментах на животных не наблюдалось влияния на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

У пациентов, получавших цинакальцет, регистрировались случаи головокружения и судорог, которые способны оказывать серьезное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами (см. раздел 4.4).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Вторичный гиперпаратиреоз, карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Согласно имеющимся данным у пациентов, получающих цинакальцет в плацебо-контролируемых исследованиях и неконтролируемых 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Далее перечислены нежелательные реакции, которые по результатам анализа причинно-следственной связи на основе убедительных доказательств были расценены или, по меньшей мере, возможно связанные с терапией цинакальцетом в плацебо-контролируемых исследованиях и неконтролируемых исследованиях: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота развития нежелательных реакций по данным контролируемых клинических исследований и постмаркетингового опыта:

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто*	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма 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
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Инфекция верхних дыхательных путей, диспноэ, кашель
Желудочно-кишечные нарушения	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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, мышечные спазмы, боль в спине
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Гипокальциемия**, гиперкалиемия, снижение концентрации тестостерона

** - см. раздел 4.4.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности

При постмаркетинговом применении цинакальцета 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 постмаркетингового наблюдения за безопасностью, регистрировались идиосинкразические случаи гипотензии и/или ухудшение течения сердечной недостаточности, частота которых не может быть оценена по имеющимся данным.

Удлинение интервала QT и желудочковые аритмии как следствие гипокальциемии

При постмаркетинговом применении цинакальцета 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 4.4).

Дети и подростки

Цинакальцет не показан к применению в педиатрической практике.

Безопасность применения цинакальцета для лечения вторичного ГПТ у детей с ТСПН, находящихся на диализе, была оценена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях и одном неконтролируемом исследовании (см. раздел 5.1). Среди всех детей, получавших цинакальцет в ходе клинических исследований, у 19 субъектов (24,1%; 64,5 на 100 пациенто-лет) было зафиксировано как минимум одно нежелательное явление гипокальциемии. В клиническом исследовании с участием детей был зарегистрирован летальный исход у пациента с тяжелой гипокальциемией (см. раздел 4.4).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: -

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Передозировка цинакальцетом может привести к гипокальциемии. В случае передозировки у пациентов следует контролировать концентрацию кальция для своевременного выявления гипокальциемии.

Лечение

Следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Поскольку степень связывания цинакальцета с белками высокая, гемодиализ при передозировке не эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антипаратиреоидное средство.

Код АТХ: N05BX01

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.

Фармакодинамические эффекты

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.

Клиническая эффективность и безопасность

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). Демографические и исходные характеристики были типичными для популяции пациентов с 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 ($Ca \times P$) 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 ≤ 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 ≥ 30 % и данный эффект наблюдался по всему спектру исходных уровней иПТГ. Среднее снижение сывороточных уровней $Ca \times P$, кальция и фосфора, составляло 14%, 7% и 8%, соответственно.

Снижение уровня иПТГ и $Ca \times P$ поддерживалось на протяжении 12 месяцев терапии. Цинакальцет снижал уровень иПТГ, кальция и фосфора и $Ca \times P$, независимо от начального уровня иПТГ или $Ca \times P$, 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 ГПТ, находящихся на диализе. Однако для пациентов в преддиализной 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 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 ($\geq 0,25$ 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 на ≥ 1 мг/дл ($\geq 0,25$ 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 $\leq 12,5$ мг/дл (3,12 ммоль/л), которым, однако, данное вмешательство не было выполнено. Начальная доза цинакальцета составляла 30 мг 2 раза в сутки; в исследовании осуществлялся подбор дозы для поддержания нормальной общей концентрации скорректированного кальция в сыворотке крови. Значительное число пациентов, принимающих цинакальцет, достигли общую концентрацию кальция в сыворотке крови $\leq 10,3$ 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).

Дети

Эффективность и безопасность цинакальцета для лечения вторичного ГПТ у детей с ТСПН, находящихся на диализе, оценивалась в двух рандомизированных контролируемых исследованиях и одном неконтролируемом исследовании.

Исследование 1 представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором 43 пациента в возрасте от 6 до < 18 лет были рандомизированы для получения цинакальцета (n = 22), либо плацебо (n = 21). Исследование состояло из 24-

недельного периода подбора дозы, за которым следовала 6-недельная фаза оценки эффективности (ЕАР) и 30-недельное открытое расширенное исследование. Средний возраст в начале исследования составил 13 (6-18) лет. Большинство пациентов (91 %) принимали витамин D перед включением в исследование. Средние (SD) начальные показатели концентрации иПТГ составили 757,1 (440,1) пг/мл для группы цинакальцета и 795,8 (537,9) пг/мл для группы плацебо. Средние (SD) исходные общие концентрации скорректированного кальция в сыворотке крови составляли 9,9 (0,5) мг/дл для группы цинакальцета и 9,9 (0,6) мг/дл для группы плацебо. Средняя максимальная суточная доза цинакальцета составляла 1,0 мг/кг/сут.

Процент пациентов, который достиг первичной конечной точки (снижение на ≥ 30 % от исходного уровня среднего уровня иПТГ в плазме во время ЕАР; недели с 25 по 30), составил 55 % в группе цинакальцета и 19,0 % в группе плацебо ($p = 0,02$). Средние уровни кальция в сыворотке крови во время ЕАР были в пределах нормы для группы лечения цинакальцетом. Это исследование было завершено досрочно по причине летального исхода с развитием тяжелой гипокальциемии в группе пациентов, получавших цинакальцет (см. раздел 4.8).

Исследование 2 было представляло собой открытое клиническое исследование, в котором 55 пациентов в возрасте от 6 до < 18 лет (в среднем 13 лет) были рандомизированы для получения либо цинакальцета, в дополнение к стандартной терапии ($n = 27$), либо стандартную терапию без цинакальцета ($n = 28$). Большинство пациентов (75 %) принимали витамин D перед включением в исследование. Средние (SD) исходные показатели концентрации иПТГ составили 946 (635) пг/мл для группы цинакальцет + стандартная терапия и 1228 (732) пг/мл для группы, в которой пациенты получали только стандартную терапию. Средние (SD) исходные общие концентрации скорректированного кальция в сыворотке крови составляли 9,8 (0,6) мг/дл для группы цинакальцет + стандартная терапия и 9,8 (0,6) мг/дл для группы со стандартной терапией. Как минимум одну дозу цинакальцета получили 25 субъектов исследования, а средняя максимальная суточная доза цинакальцета составила 0,55 мг/кг/сут. Исследование не достигло своей первичной конечной точки (снижение на ≥ 30 % от исходного уровня среднего уровня иПТГ в плазме во время ЕАР; с 17 по 20 недели). Снижение на ≥ 30 % от исходного среднего уровня иПТГ в плазме во время ЕАР было достигнуто у 22 % пациентов в группе цинакальцет + стандартная терапия и 32 % пациентов в группе со стандартной терапией.

Исследование 3 представляло собой 26-недельное открытое неконтролируемое исследование безопасности у пациентов в возрасте от 8 месяцев до 6 лет (средний возраст 3 года). Из исследования были исключены пациенты, получающие препараты, удлиняющие скорректированный интервал QT, в качестве сопутствующей терапии. Средний вес пациентов в начале исследования составил 12 кг. Исходная доза цинакальцета составляла 0,20 мг/кг. Большинство пациентов (89 %) принимали витамин D перед включением в исследование. Семнадцать пациентов получили, по крайней мере, одну дозу цинакальцета и 11 завершили, по крайней мере, 12 недель лечения. Ни у одного пациента в возрасте 2-5 лет концентрация скорректированного сывороточного кальция не снижалась ниже 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л). Концентрации иПТГ по сравнению с исходным уровнем были снижены на ≥ 30 % у 71 % (12 из 17) пациентов, участвующих в исследовании.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема препарата цинакальцета максимальная концентрация цинакальцета в плазме крови (C_{max}) 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 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.

Биотрансформация

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 мощными 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.

Элиминация

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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Вскоре после введения цинакальцета уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) начинает понижаться, при этом максимальное снижение происходит примерно через 2 – 6 часов после введения, что соответствует $C_{\max}$ цинакальцета. После этого концентрация цинакальцета начинает снижаться, а уровень ПТГ повышается в течение 12 часов после введения дозы, а 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 цинакальцета измерялась в конце интервала дозирования.

Лица пожилого возраста

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 4.2 и 4.4).

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.

Демографические данные

Проведен популяционный фармакокинетический анализ для оценки влияния демографических характеристик на фармакокинетику цинакальцета. Данный анализ не показал значительного влияния возраста, пола, расы, площади поверхности тела и массы тела на фармакокинетику цинакальцета.

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.

Дети

Фармакокинетика цинакальцета изучалась у пациентов педиатрического профиля с ТСПН, находящихся на диализе, в возрасте от 3 до 17 лет. После однократного и многократного приема пероральных доз цинакальцета, концентрации цинакальцета в плазме ($C_{\max}$ и значения AUC после нормализации по дозе и весу) были аналогичны тем, которые наблюдались у взрослых пациентов.

5.3 Данные доклинической 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 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 гипокальцемию. 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 гипокальцемия. 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 гипокальцемии.

В исследованиях *in vitro* значения IC_{50} для транспортера серотонина и $5-HT_{1A}$ 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.

В исследованиях токсичности у щенков наблюдались тремор, обусловленный снижением уровня сывороточного кальция, рвота, изменение (снижение/увеличение) массы тела, снижение массы циркулирующих эритроцитов, незначительное снижение параметров костной денситометрии, обратимое расширение зон роста длинных костей и гистологические изменения лимфоидной ткани (ограниченные грудной клеткой и сопровождающиеся хронической рвотой). Все эти эффекты наблюдались при системном воздействии, исходя из AUC, что примерно эквивалентно воздействию на пациентов максимальной дозы при вторичном ГПТ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Цинакальцет-Эдвансд, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка содержит:

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипромеллоза

Кальция гидрофосфат безводный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Оболочка Wincoat WT-1447 голубой (гипромеллоза, полиэтиленгликоль 3350, титана диоксид, тальк, алюминиевый лак бриллиантовый голубой), краситель хинолиновый желтый.

Цинакальцет-Эдвансд, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка содержит:

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипромеллоза

Кальция гидрофосфат безводный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Оболочка Wincoat WT-1447 голубой (гипромеллоза, полиэтиленгликоль 3350, титана диоксид, тальк, алюминиевый лак бриллиантовый голубой), краситель хинолиновый желтый.

Цинакальцет-Эдвансд, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка содержит

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипромеллоза

Кальция гидрофосфат безводный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Оболочка Wincoat WT-1447 голубой (гипромеллоза, полиэтиленгликоль 3350, титана диоксид, тальк, алюминиевый лак бриллиантовый голубой), краситель хинолиновый желтый.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1, 2, 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

По 10, 20, 30 или 60 таблеток в пластиковую банку из полиэтилентерефталата, укупоренную навинчивающейся пластиковой крышкой из полиэтилена высокой плотности и низкого давления с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги писчей, или этикеточной, или самоклеящуюся этикетку. По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цинакальцет-Эдвансд доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eesc.eaeunion.org/>