

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цинакальцет, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Цинакальцет, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Цинакальцет, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цинакальцет

Цинакальцет, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 30 мг цинакальцета (в виде гидрохлорида).

Цинакальцет, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 60 мг цинакальцета (в виде гидрохлорида).

Цинакальцет, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 90 мг цинакальцета (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дозировка 30 мг

Двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «С6» на другой.

Дозировка 60 мг

Двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «С7» на другой.

Дозировка 90 мг

Двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «С8» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Цинакальцет показан к применению у взрослых.

Вторичный гиперпаратиреоз

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

Цинакальцет может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты, и/или витамин D соответственно (см. раздел 5.1).

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 концентрация 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 (> 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 30 мг один раз в день. Титрование дозы цинакальцета 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 пмол/л), определяемая по уровню иПТГ. Определение уровня ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 часов после приема цинакальцета. При оценке концентрации ПТГ следует придерживаться современных рекомендаций.

Уровень ПТГ следует определять через 1–4 недели после начала терапии или коррекции дозы цинакальцета. 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 цинакальцетом не меняет соотношения между иПТГ и биПТГ.

Коррекция дозы в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови

Перед приемом первой дозы цинакальцета необходимо убедиться, что скорректированная концентрация 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 титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг уровня кальция в сыворотке крови, в том числе через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы

цинакальцета. 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 цинакальцет.
≤7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии и невозможность повышения дозировки витамина D.	Следует прекратить прием цинакальцета до достижения концентрации кальция в сыворотке крови 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или разрешения симптомов гипокальциемии. Возобновление терапии цинакальцетом производится в дозе, сниженной на одну ступень.

Переход с этелкальцетида на цинакальцет

Переход с этелкальцетида на цинакальцет и соответствующий период вымывания у пациентов не изучали. Лечение цинакальцетом у пациентов, ранее получавших этелкальцетид, можно начинать только после проведения как минимум трех последовательных сеансов гемодиализа с измерением уровня сывороточного кальция. Перед назначением цинакальцета 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 (>65 лет)

Рекомендуемая начальная доза цинакальцета для взрослых составляет 30 мг, кратность приема: 2 раза в сутки. Титрование 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. Концентрация кальция в сыворотке крови должна определяться через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы цинакальцет. 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 концентрации 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 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 4.4 и 5.2).

Дети

Цинакальцет не показан для применения у детей.

Способ применения

Для приема внутрь.

Цинакальцет 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).

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим компонентам препарата, перечисленных в разделе 6.1.;
- Гипокальциемия (см. раздел 4.2 и 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата следует соблюдать осторожность:

Беременность, печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, наличие факторов риска удлинения интервала QT.

Особые указания

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. 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 снижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении развития гипокальциемии.

Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять в течение 1 недели после начала терапии или коррекции дозы цинакальцета.

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 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 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 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 уровня 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).

Фармацевтическая несовместимость

Не применимо.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, достоверно снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови

Одновременное применение цинакальцета с другими лекарственными средствами, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови, может повысить риск развития гипокальциемии (см. раздел 4.4). Пациенты, получающие цинакальцет, не должны получать этелкальцетид (см. раздел 4.4).

Влияние других лекарственных препаратов на цинакальцет

Цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием 200 мг кетоконазола 2 раза в день (мощный ингибитор CYP3A4) приводил к повышению концентраций цинакальцета примерно в 2 раза. Может потребоваться коррекция дозы цинакальцета, если пациент, получающий цинакальцет, 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. Влияние ингибиторов CYP1A2 (например, флувоксамина, ципрофлоксацина) на плазменные концентрации цинакальцета не изучалось. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии цинакальцетом 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 3 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 средства

Лекарственные средства, 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, 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 средств, метаболизирующихся изоферментами 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. Как показали доклинические исследования на кроликах, цинакальцет проникает через плацентарный барьер. В экспериментах на животных не было выявлено прямого отрицательного воздействия на ход беременности, родов или постнатальное развитие. Не было выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия в ходе исследований на беременных самках крыс и кроликов, за исключением снижения массы тела зародышей у крыс при применении токсических доз у беременных самок. При беременности цинакальцет следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для развития плода.

Лактация

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 цинакальцета.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Вторичный гиперпаратиреоз, карцинома паращитовидной железы 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.

Табличное резюме 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота развития нежелательных реакций по данным контролируемых клинических исследований и опыту применения в рутинной клинической практике:

Системно-органный класс	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, 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	Гипотензия
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, боль в животе, боль в эпигастрии, запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожные высыпания
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, мышечный спазм, боль в спине
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Гипокальциемия**, гиперкалиемия, снижение уровня тестостерона**

** см. раздел 4.4

* см. подраздел «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.

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 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 (см. раздел 4.4).

Дети

Цинакальцет противопоказан к применению в педиатрической практике. В клиническом исследовании с участием педиатрических пациентов был зарегистрирован летальный случай у пациента с тяжелой гипокальциемией.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Дозы, титрованные до уровня 300 мг 1 раз в день, назначали взрослым пациентам, находящимся на диализе, при этом нежелательных явлений не отмечалось.

Симптомы

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: средства, регулирующие обмен кальция; антипаратиреоидные средства; другие антипаратиреоидные средства.

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 концентрацию 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 концентрации иПТГ, кальция и фосфора в сыворотке, кальций-фосфорного произведения ($\text{Ca} \times \text{P}$) 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%, 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 $\text{Ca} \times \text{P}$, кальция и фосфора составляло 14%, 7% и 8% соответственно.

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

Снижение уровня ПТГ ассоциировалось с незначимым 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 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 Cardio Vascular 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 первичных 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 ≥ 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 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 $\leq 10,3$ 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).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема цинакальцета, максимальная концентрация ($C_{\max}$) цинакальцета в плазме крови достигается примерно через 2 -6 часов. Абсолютная биодоступность цинакальцета при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно 20 -25%. При приеме цинакальцета вместе с пищей, его биодоступность увеличивается примерно на 50 -80%. Подобное повышение концентрации цинакальцета в плазме крови наблюдалось независимо от содержания жира в пище.

При дозировках свыше 200 мг наблюдается насыщение абсорбции, вероятно, вследствие плохой растворимости.

Распределение

Отмечается высокий объем распределения (приблизительно 1000 литров), что указывает на широкое распределение в тканях. Цинакальцет примерно на 97% связывается с белками плазмы и распределяется на минимальном уровне в эритроцитах. После всасывания снижение концентрации цинакальцета происходит в 2 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 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.

Элиминация

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 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 увеличивается в течение 12 часов после введения дозы, и затем супрессия ПТГ остается примерно на одном и том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования 1 раз в день. Концентрация ПТГ в клинических исследованиях цинакальцета измерялась в конце интервала дозирования.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетический профиль цинакальцета у пациентов с почечной недостаточности 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 2 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 степенями 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 дополнительной коррекции 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.

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 была изучена у 12 детей (6 -17 лет) с ХБП, находящихся на диализе, после однократного перорального приема 15 мг. Средние значения AUC и C_{max} (23,5 (диапазон от 7,22 до 77,2) нг*час/мл и 7,26 (диапазон от 1,80 до 17,4) нг/мл, соответственно) находились в пределах приблизительно 30% средних значений AUC и C_{max} , наблюдавшихся в одном исследовании у здоровых взрослых 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.

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 потребление 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 проникает 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 и 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 значениями 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая (тип-102)

Крахмал прежелатинизированный

Кросповидон

Тальк

Магния стеарат

Состав пленочной оболочки

Опадрай II зеленый 32K510043:

гипромеллоза

лактозы моногидрат

титана диоксид

триацетин

краситель «индигокармин алюминиевый лак»

краситель железа оксид желтый

Аквариус ВР 19008 ICE белый:

гипромеллоза

макрогол

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед»

По 14 таблеток в блистер ПВХ/аклар/алюминий.

По 30 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, с защитой от случайного открывания детьми. При необходимости каждая банка может содержать ватный жгут.

По 10 блистеров или по 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

При производстве, фасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. По 30 или 60 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой из полиэтилена с контролем первого вскрытия или из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой из полиэтилена с контролем первого вскрытия. Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватой медицинской гигроскопической или ватным жгутом.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки или по 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

«Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар,
Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия.

Телефон: +91-40-23704923/24/25

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство Компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия):

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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