

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

Кальцемара, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кальцемара, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Кальцемара, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цинакальцет

Кальцемара, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 30 мг цинакальцета (в виде гидрохлорида).

Кальцемара, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 60 мг цинакальцета (в виде гидрохлорида).

Кальцемара, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 90 мг цинакальцета (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кальцемара, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до светло-зеленого с желтоватым оттенком цвета с гравировкой «С9СС» на одной стороне, «30» – на другой стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Кальцемара, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до светло-зеленого с желтоватым оттенком цвета с гравировкой «С9СС» на одной стороне, «60» – на другой стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Кальцемара, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до светло-зеленого с желтоватым оттенком цвета с гравировкой «С9СС» на одной стороне, «90» – на другой стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Кальцемара показан к применению у взрослых.

Вторичный гиперпаратиреоз

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

Кальцемара 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

Снижение выраженности гиперкальциемии у пациентов с:

– карциномой паращитовидных желез;

– первичным гиперпаратиреозом, 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. 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 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 цинакальцета. При оценке уровня 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 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 т.ч. 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 препарат Кальцемара.
≤ 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии и невозможность повышения дозировки и витамина D	Следует прекратить прием препарата Кальцемара до достижения концентрации кальция в сыворотке крови 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или разрешения симптомов гипокальциемии. Возобновление терапии препаратом Кальцемара производится в дозе, сниженной на одну ступень.

Переход с этелкальцетида на препарат Кальцемара

Переход с этелкальцетида на препарат Кальцемара и соответствующий период вымывания у пациентов не изучали. Лечение препаратом Кальцемара у пациентов, ранее получавших этелкальцетид, можно начинать только после проведения как минимум трех последовательных сеансов гемодиализа с измерением уровня сывороточного кальция. Перед назначением препарата Кальцемара 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. 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.

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. После титрования до максимальной дозы, следует проводить периодический мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови. Если клинически значимое снижение уровня кальция в сыворотке крови не достигается на поддерживающей дозе, следует решить вопрос о прекращении терапии 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 степени тяжести. Необходимо тщательное клиническое наблюдение пациента в период подбора дозы (титрования) и при продолжении терапии (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Препарат Кальцемара не показан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь.

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

Препарат Кальцемара 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 и/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

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 Кальцемара.

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 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).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, достоверно снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови

Одновременное применение Кальцемара с другими лекарственными препаратами, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови, может повысить риск развития гипокальциемии (см. раздел 4.4). Пациенты, получающие препарат Кальцемара, 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 Кальцемара, если пациент, получающий препарат Кальцемара, 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 Кальцемара 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 (в 3,6 раза) (90 % доверительный интервал 3,0; 4,4) у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6.

Декстрометорфан

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

Варфарин

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

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

Мидазолам

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

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 ход беременности, родов или постнатальное развитие. Не было также выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия в ходе экспериментов на беременных самках крыс и кроликов, за исключением снижения массы тела плодов у крыс при использовании токсических доз у беременных самок. При беременности цинакальцет следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для 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 паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Согласно имеющимся данным у пациентов, получавших цинакальцет в плацебо-контролируемых исследованиях и несравнительных исследованиях, наиболее распространенными нежелательными реакциями были тошнота и рвота. У большинства пациентов тошнота и рвота были легкой или средней степени тяжести и носили преходящий характер. Причинами отмены терапии вследствие нежелательных эффектов были, главным образом, тошнота и рвота.

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 (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

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

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 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 желудочковой аритмии, возникшие вследствие гипокальциемии, однако частота развития таких нарушений не может быть оценена на основании имеющихся данных (см. раздел 4.4).

Дети

Цинакальцет не показан к применению в педиатрической практике.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (495) 698-45-38

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.ru

4.9 Передозировка

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

Передозировка 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 и фармакодинамические эффекты

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

Снижение уровня ПТГ коррелирует с концентрацией цинакальцета.

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

Вторичный гиперпаратиреоз

Взрослые пациенты

Три клинических исследования продолжительностью шесть месяцев (двойные слепые, плацебо-контролируемые) включали пациентов с терминальной стадией почечной

недостаточности, находящихся на диализе, с неконтролируемой формой вторичного гиперпаратиреоза (1136 пациентов). Демографические и исходные характеристики были типичными для популяции пациентов со вторичным гиперпаратиреозом (ГПТ), находящихся на диализе. Средние начальные показатели концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в трех клинических исследованиях составляли 733 и 683 пг/мл (77,8 и 72,4 пмоль/л) в группах цинакальцета и плацебо, соответственно, 66 % пациентов принимали витамин D перед включением в исследование, и > 90 % принимали лекарственные препараты, связывающие фосфаты. У пациентов, принимающих цинакальцет, отмечалось значительное снижение уровня иПТГ, кальция и фосфора в сыворотке, кальций-фосфорного произведения (Ca x P) по сравнению с пациентами в группе плацебо, которые получали стандартную терапию, и результаты были сопоставимы во всех трех исследованиях. В каждом из этих исследований первичная конечная точка (доля пациентов с уровнем иПТГ ≤ 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 x P, кальция и фосфора составляло 14 %, 7 % и 8 %, соответственно.

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

Снижение уровня ПТГ ассоциировалось с незначительным снижением уровня маркеров костного метаболизма (специфической костной щелочной фосфатазы, N-телопептидов, обновления костной ткани и костного фиброза). При проведении ретроспективного анализа пула данных, собранных по итогам 6 и 12-месячных клинических исследований, с помощью метода Каплана-Мейера, показатели костных переломов и паратиреоидэктомий были ниже в группе цинакальцета по сравнению с контрольной группой.

Предварительные исследования в отношении пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом, не находящихся на диализе, указывают на то, что цинакальцет снижал уровень ПТГ точно также, как у пациентов с диагнозом терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и 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 ≥ 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 препарата Кальцемара, максимальная концентрация цинакальцета в плазме крови (C_{max}) 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, 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 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 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 $C_{\max}$. После этого концентрация цинакальцета начинает снижаться, а уровень ПТГ повышается в течение 12 часов после введения дозы, и затем супрессия ПТГ сохраняется примерно на одном и том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования один раз в день. Концентрация ПТГ в клинических исследованиях цинакальцета измерялась в конце интервала дозирования.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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.

Пациенты с нарушением функции печени

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).

Пациенты пожилого возраста

В фармакокинетики цинакальцета не отмечено клинически значимых различий, связанных с возрастом больных.

Дети

Фармакокинетику цинакальцета изучали у 12 детей (6-17 лет) с хронической болезнью почек (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.

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.

5.3 Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Исследуемый препарат Кальцемара и препарат сравнения вводили однократно внутривентрикулярно аутбредным мышам обоего пола в дозах 900–1800–2700–3600–4500 мг/кг по действующему веществу цинакальцет. В контрольной серии внутривентрикулярно вводили 1 % раствор крахмала.

В результате проведенных исследований на белых аутбредных мышах установлено, что при однократном внутривентрикулярном введении препарата Кальцемара, LD₅₀ мышей составила 2700±313 мг/кг по действующему веществу цинакальцет. Значение LD₅₀ препарата сравнения статистически не отличалось от значения исследуемого препарата.

Результаты исследования острой токсичности позволяют отнести Кальцемара к 4-ой степени токсичности – группа малотоксичных лекарственных препаратов и к III классу токсичности (умеренно опасные вещества).

Не выявлено разницы по приросту массы тела и различий массовых коэффициентов органов между группами с введением исследуемого препарата Кальцемара и контрольными животными.

Не выявлено половых различий и различий по параметрам острой токсичности препарата Кальцемара с препаратом сравнения.

Субхроническая токсичность

Для достижения субтоксических доз введение растворов препаратов белым аутбредным крысам обоего пола осуществляли внутривентрикулярно ежедневно в течение 30 дней в одно и то же время в однократном объеме 2 мл. В контроле вводили соответствующий объем 1 % раствора крахмала.

При исследовании субхронической токсичности за время наблюдения (30 дней) в группах животных, получавших внутривентрикулярно препарат Кальцемара в изучаемых эквивалентных и превышающих эквивалентные в 10 раз дозах смертности животных не было.

Результаты изучения субхронической токсичности показали, что многократное (в течение 30 дней) внутривентрикулярное введение препарата Кальцемара крысам эквивалентной дозы (16 мг/кг) не вызывало нарушений функционального состояния основных органов и систем организма.

При введении препарата в дозе, превышающей эквивалентную в 10 раз (160 мг/кг) отмечались признаки токсического действия:

- ухудшалось общее состояние животных относительно контрольных (наблюдались участки облысения в районе морды, желтый налет на зубах, поломанные когти, снижение двигательной активности и тонуса мускулатуры, состояние улучшилось через 14 дней после отмены препаратов;
- транзиторное снижение горизонтальной активности, показатели восстановились через 14 дней после отмены препарата;
- транзиторное изменение электрокардиографических показателей – удлинение интервала QT, показатели восстанавливались через 14 дней после отмены препаратов;
- транзиторное снижение содержания кальция в сыворотке крови, значения которого восстанавливались через 14 дней после отмены препарата;

- повышение активности АЛАТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, значение которых восстановились через 14 дней после отмены препарата;
 - транзиторное увеличение массовых коэффициентов печени, значения которых не отличались от контрольных через 14 дней после отмены препарата.
- Не выявлено местнораздражающего действия препарата Кальцемара при его многократном внутрижелудочном введении крысам (в течение 30 дней).
Достоверных различий с препаратом сравнения по критериям субхронической токсичности и местнораздражающего действия не выявлено, что свидетельствует об эквивалентности токсического действия препаратов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кальцемара, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

Крахмал прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)

Кросповидон тип А (Polyplasdone XL)

Кросповидон тип В (Polyplasdone XL-10)

Повидон (К 29/32)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки:

Опадрай II 85F210088 зеленый (поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк, индигокармин алюминиевый лак (Е 132), железа оксид желтый (Е 172)).

Кальцемара, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

Крахмал прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)

Кросповидон тип А (Polyplasdone XL)

Кросповидон тип В (Polyplasdone XL-10)

Повидон (К 29/32)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки:

Опадрай II 85F210088 зеленый (поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк, индигокармин алюминиевый лак (Е 132), железа оксид желтый (Е 172)).

Кальцемара, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества:

Крахмал прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)

Кросповидон тип А (Polyplasdone XL)

Кросповидон тип В (Polyplasdone XL-10)

Повидон (К 29/32)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки:

Опадрай II 85F210088 зеленый (поливиниловый спирт, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк, индигокармин алюминиевый лак (Е 132), железа оксид желтый (Е 172)).

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 7 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/полиэтиленовой/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой. 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток или 2 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Россия, Московская обл., Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11

Т./ф.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Россия, Московская обл., Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11

Т./ф.: + 7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кальцемара, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 60 мг, 90 мг доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>