

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

ЦИНАТИПАР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цинакальцета гидрохлорид.

Каждая таблетка содержит 30,00 мг цинакальцета (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

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

Препарат ЦИНАТИПАР показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- для лечения вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ) у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. Препарат ЦИНАТИПАР может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты, и/или витамин D;
- с целью снижения выраженности гиперкальциемии, вызванной следующими заболеваниями:
 - карцинома паращитовидной железы;
 - первичный 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 примененияРежим дозирования*Вторичный гиперпаратиреоз*Взрослые и пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Рекомендуемая начальная доза препарата ЦИНАТИПАР для взрослых составляет 30 мг 1 раз в день. Титрование дозы препарата ЦИНАТИПАР следует проводить каждые 2–4 недели до максимальной дозы 180 мг (1 раз в сутки), при которой у пациентов на диализе достигается целевая концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) в диапазоне 150–300 пг/мл (15,9–31,8 пмоль/л), определяемая по концентрации интактного ПТГ (иПТГ). Определение концентраций ПТГ должно проводиться не ранее чем через 12 ч после приема препарата ЦИНАТИПАР. При оценке концентрации ПТГ следует придерживаться современных рекомендаций.

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

Коррекция дозы в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови

Перед приемом первой дозы препарата ЦИНАТИПАР необходимо убедиться, что скорректированная концентрация кальция в сыворотке крови находится на уровне нижней границы диапазона нормальных значений или выше (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Диапазон нормальных значений концентрации кальция может различаться в зависимости от методов, используемых в локальной лаборатории.

Во время титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови, в том числе через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы препарата ЦИНАТИПАР. После достижения поддерживающей дозы необходима оценка концентрации кальция в сыворотке крови приблизительно один 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 ЦИНАТИПАР
≤7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии и невозможность повышения дозировки витамина D	Следует прекратить прием препарата ЦИНАТИПАР до достижения концентрации кальция в сыворотке крови 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или разрешения симптомов гипокальциемии Возобновление терапии препаратом ЦИНАТИПАР производится в дозе, сниженной на одну ступень

Переход с этелкальцетида на препарат ЦИНАТИПАР

Переход с этелкальцетида на препарат ЦИНАТИПАР и соответствующий период вымывания у пациентов не изучали. Лечение препаратом ЦИНАТИПАР у пациентов, ранее получавших этелкальцетид, можно начинать только после проведения как минимум трех последовательных сеансов гемодиализа с измерением уровня сывороточного кальция. Перед назначением препарата ЦИНАТИПАР убедитесь, что концентрация сывороточного кальция находится в диапазоне нормальных значений (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции»).

Карцинома паращитовидной железы и первичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Рекомендуемая начальная доза препарата ЦИНАТИПАР для взрослых составляет 30 мг, кратность приема – 2 раза в сутки. Титрование дозы препарата ЦИНАТИПАР следует проводить с шагом в 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 шага коррекции дозы препарата ЦИНАТИПАР. С того момента, как установлена поддерживающая доза, концентрация сывороточного кальция должна определяться каждые 2–3 месяца. По завершении периода 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 препаратом ЦИНАТИПАР (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью не требуется коррекции начальной дозы. Препарат ЦИНАТИПАР следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени. Необходимо тщательное клиническое наблюдение пациента в период подбора дозы (титрования) и при продолжении терапии (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Дети

Препарат ЦИНАТИПАР не показан для применения у детей.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки нужно принимать целиком, не разжевывая и не деля их.

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 «Фармакокинетические свойства»).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гипокальциемия (см. разделы 4.2 «Способ применения и режим дозирования», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).
- Детский возраст от 0 до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Сывороточный кальций

У взрослых и детей, принимавших препарат ЦИНАТИПАР, 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 «Нежелательные реакции»). 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.

Поскольку цинакальцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении развития гипокальциемии (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»). Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять в течение 1 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата ЦИНАТИПАР.

Взрослые пациенты

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

Среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на диализе и принимающих препарат ЦИНАТИПАР, примерно 30% пациентов имели как минимум однократно концентрацию кальция в сыворотке крови $<7,5$ 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 «Нежелательные реакции»). Значительное снижение концентрации кальция в сыворотке крови приводило к снижению судорожного порога. Поэтому необходим тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови у пациентов, получающих препарат ЦИНАТИПАР, особенно имеющих судорожные расстройства в анамнезе.

Гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности

У пациентов с нарушением функции сердца, у которых не могла быть полностью исключена причинно-следственная связь с применением цинакальцета, регистрировались случаи гипотензии и/или ухудшения течения сердечной недостаточности, которые могут быть обусловлены снижением концентрации кальция в сыворотке крови (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).

Сочетанное применение с другими лекарственными препаратами

Следует с осторожностью применять препарат ЦИНАТИПАР 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

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

Общие

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

Концентрация тестостерона

Концентрация тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Данные клинического исследования, включавшего пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и находящихся на диализе, показали, что концентрация свободного тестостерона снижалась в среднем на 31,3% у пациентов, принимающих цинакальцет, и на 16,3% у пациентов в группе плацебо через 6 месяцев после начала терапии. Открытая продленная фаза данного исследования не показала дальнейшего снижения концентрации свободного и общего тестостерона у пациентов за 3-летний период лечения цинакальцетом.

Клиническая значимость снижения концентраций сывороточного тестостерона не установлена.

Печеночная недостаточность

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (по классификации Чайлд–Пью). Поскольку концентрации цинакальцета в плазме крови таких пациентов могут быть в 2–4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени, необходим тщательный мониторинг во время лечения (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, достоверно снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови

Одновременное применение препарата ЦИНАТИПАР с другими лекарственными препаратами, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови, может повысить риск развития гипокальциемии (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Пациенты, получающие препарат ЦИНАТИПАР, не должны получать этелкальцетид (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Влияние сочетанного применения других лекарственных препаратов на фармакокинетику цинакальцета

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 препарата ЦИНАТИПАР, если пациент, получающий препарат ЦИНАТИПАР, начинает или прекращает терапию мощным ингибитором (например, кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктором (например, рифампицин) этого фермента (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»). 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 (флувоксамина, ципрофлоксацина) на плазменные концентрации цинакальцета не изучалось. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом ЦИНАТИПАР пациент начинает или прекращает курение либо 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 1 раз в день) не изменяло фармакокинетику цинакальцета.

Влияние цинакальцета на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом 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, таких как флекаинид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин).

Дезипрамин

Одновременный прием дозы 90 мг цинакальцета 1 раз в день с 50 мг дезипрамина, трициклического антидепрессанта, преимущественно метаболизирующегося CYP2D6, значительно повышал уровень экспозиции к дезипрамину (в 3,6 раза) (90% доверительный интервал 3,0; 4,4) у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6.

Декстрометорфан

Многokратный прием цинакальцета в дозе 50 мг увеличивал площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) декстрометорфана при приеме в дозе 30 мг (метаболизируемого преимущественно CYP2D6), у быстрых метаболизаторов CYP2D6 – в 11 раз.

Варфарин

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

Отсутствие влияния цинакальцета на фармакокинетику R- и S-варфарина и отсутствие аутоиндукции ферментов у пациентов после множественного 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 влияет 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. В экспериментах на животных не было выявлено прямого отрицательного воздействия на ход беременности, родов или постнатальное развитие. Не было также выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия в ходе экспериментов на беременных самках крыс и кроликов, за исключением снижения массы тела плодов у крыс при использовании токсических доз у беременных самок (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). При беременности препарат ЦИНАТИПАР 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 препарата ЦИНАТИПАР.

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 препарат ЦИНАТИПАР, регистрировались случаи головокружения и судорог, которые способны оказывать серьезное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).

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

В таблице ниже представлены нежелательные лекарственные реакции (НЛР), 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица. Нежелательные реакции по данным контролируемых клинических исследований и опыту применения в рутинной клинической практике

Поражение органов и 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, 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
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Инфекция верхних дыхательных путей, диспноэ, кашель

Поражение органов и систем органов	Частота	Нежелательная реакция
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 скелетно-мышечной 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 «Описание отдельных нежелательных реакций».

** См. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении».

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 постмаркетинговых наблюдений по безопасности, регистрировались отдельные идиосинкразические случаи гипотензии и/или ухудшения течения сердечной недостаточности; частота развития данных случаев не может быть оценена на основании имеющихся данных.

Удлинение интервала QT и желудочковые аритмии как следствие гипокальциемии

При применении цинакальцета в рутинной практике были выявлены случаи удлинения интервала QT и желудочковых аритмий, возникших вследствие гипокальциемии, однако частота развития таких нарушений не может быть оценена на основании имеющихся данных (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Дети

Цинакальцета гидрохлорид не показан к применению в педиатрической практике.

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

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
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010005, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, Республика Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э.Габриеляна» АОЗТ
г. Ереван, 0051, пр. Комитаса, 49/5
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: (996) 312 21-92-86
<http://www.pharm.kg>

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 препаратом ЦИНАТИПАР 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 неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, регулирующие обмен кальция; антипаратиреодные средства; другие антипаратиреодные средства.
Код АТХ: N05BX01

Механизм действия

Кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток паращитовидной железы, являются основными регуляторами секреции ПТГ. Цинакальцет обладает кальцимиметическим действием: непосредственно снижает концентрацию ПТГ, повышая чувствительность данного рецептора к внеклеточному кальцию. Снижение концентрации ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови. Снижение концентрации ПТГ коррелирует с концентрацией цинакальцета. После достижения состояния равновесия 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 6 месяцев (двойные слепые плацебо-контролируемые) включали пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, с неконтролируемой формой вторичного ГПТ (1136 пациентов). Демографические и исходные характеристики были типичными для популяции пациентов с вторичным ГПТ, находящихся на диализе. Средние начальные показатели концентрации иПТГ в 3 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 и 35% пациентов, получающих цинакальцет, в сравнении с 4, 7 и 6% пациентов, получающих плацебо. Примерно 60% пациентов, получающих цинакальцет, достигли снижения уровня иПТГ $\geq 30\%$, и данный эффект наблюдался по всему спектру исходных уровней иПТГ. Среднее снижение сывороточных уровней $\text{Ca} \times \text{P}$, кальция и фосфора составляло 14, 7 и 8% соответственно.

Снижение концентрации иПТГ и $\text{Ca} \times \text{P}$ поддерживалось на протяжении 12 месяцев терапии. Цинакальцет снижал концентрацию иПТГ, кальция, фосфора и $\text{Ca} \times \text{P}$ независимо от

начальных концентраций иПТГ или Са×Р, режима диализа (перитонеальный диализ по сравнению с гемодиализом), продолжительности диализа и от того, применялся или нет витамин D.

Снижение концентрации ПТГ ассоциировалось с незначимым снижением концентраций маркеров костного метаболизма (специфической костной щелочной фосфатазы, 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 ХБП и вторичным ГПТ, не находящихся на диализе, указывают на то, что цинакальцет снижает концентрации ПТГ так же, как у пациентов с диагнозом «терминальная стадия почечной недостаточности» и «вторичный ГПТ», находящихся на диализе. Однако для пациентов с почечной недостаточностью в преддиализной стадии не были установлены эффективность, безопасность, оптимальные дозировки и целевые значения терапии. Данные исследования показали, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе и получающих цинакальцет, существует больший риск развития гипокальциемии по сравнению с диализными пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности, получающими цинакальцет, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или остаточной функцией почек.

Исследование EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events – оценка терапии цинакальцетом для снижения частоты сердечно-сосудистых событий) представляло собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, оценивающее снижение риска общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений при применении цинакальцета гидрохлорида по сравнению с плацебо у 3883 диализных пациентов с вторичным ГПТ и ХБП. 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 (отношение рисков (ОР) 0,93; 95% доверительный интервал (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.

Первичный гиперпаратиреоз и карцинома паращитовидной железы

В основном исследовании 46 взрослых пациентов (29 с диагнозом «карцинома паращитовидной железы» 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 паращитовидной железы и 347 дней – для пациентов с первичным ГПТ). Цинакальцет применялся в дозах от 30 мг (2 раза в сутки) до 90 мг (4 раза в сутки). Первичной конечной точкой в данном исследовании являлось снижение концентрации кальция в сыворотке крови ≥ 1 мг/дл (0,25 ммоль/л). У пациентов с карциномой паращитовидной железы 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 снизилась с 12,7 мг/дл до 10,4 мг/дл (с 3,2 ммоль/л до 2,6 ммоль/л). У 18 (62%) из 29 пациентов с карциномой паращитовидной железы и 15 (88%) из 17 пациентов с первичным ГПТ достигнуто снижение концентрации кальция в сыворотке крови ≥ 1 мг/дл (0,25 ммоль/л).

В плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 28 недель было включено 67 взрослых пациентов с первичным ГПТ, которые соответствовали критериям для проведения паратиреоидэктомии на основании скорректированной общей концентрации

кальция в сыворотке крови $>11,3$ мг/дл ($2,82$ ммоль/л), но $\leq 12,5$ 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 показателей общей концентрации кальция в сыворотке крови $\leq 10,3$ мг/дл ($2,57$ ммоль/л) и снижения общей концентрации кальция в сыворотке крови на $\geq 1,0$ 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 ЦИНАТИПАР максимальная концентрация ($C_{\max}$) цинакальцета в плазме крови достигается примерно через $2-6$ ч. Абсолютная биодоступность цинакальцета при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно $20-25\%$. При приеме цинакальцета вместе с пищей его биодоступность увеличивается примерно на $50-80\%$. Подобное повышение концентрации цинакальцета в плазме крови наблюдалось независимо от содержания жира в пище.

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

Распределение

Отмечается высокий объем распределения (приблизительно 1000 л), что указывает на широкое распределение в тканях. Цинакальцет примерно на 97% связывается с белками плазмы крови и распределяется на минимальном уровне в эритроцитах.

После всасывания снижение концентрации цинакальцета происходит в два этапа с первоначальным периодом полувыведения примерно 6 ч и окончательным периодом полувыведения от 30 до 40 ч. Равновесное состояние концентрации цинакальцета достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией.

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 активность других изоферментов 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 в

результате выведения метаболитов почками. Примерно 80% вводимой дозы обнаруживалось в моче и 15% в фекалиях.

Линейность (нелинейность)

Увеличение AUC и $C_{\max}$ цинакальцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования 30–180 мг 1 раз в день.

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность легкой степени не оказывает заметного влияния на фармакокинетику цинакальцета. По сравнению с группой с нормальной функцией печени средние показатели AUC цинакальцета были примерно в 2 раза выше в группе с 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 пролонгируется 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 «Режим дозирования и способ применения» и 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Пол

Клиренс цинакальцета может быть ниже у женщин, чем у мужчин. Поскольку подбор доз проводится индивидуально, не требуется проводить дополнительную коррекцию дозы в зависимости от пола пациента.

Дети

Фармакокинетику цинакальцета изучали у 12 детей (6–17 лет) с ХБП, находящихся на диализе, после однократного перорального приема 15 мг. Средние значения AUC и $C_{\max}$ (23,5 (диапазон от 7,22 до 77,2) нг×ч/мл и 7,26 (диапазон от 1,80 до 17,4) нг/мл соответственно) находились в пределах приблизительно 30% средних значений AUC и $C_{\max}$, наблюдавшихся в одном исследовании у здоровых взрослых добровольцев после однократного перорального приема 30 мг препарата (33,6 (диапазон от 4,75 до 66,9) нг×ч/мл и 5,42 (диапазон от 1,41 до 12,7) нг/мл соответственно). Ввиду ограниченных данных у детей не исключается потенциально более выраженная экспозиция определенной дозы цинакальцета у детей младшего возраста с меньшей массой тела по сравнению с детьми

старшего возраста, имеющими большую массу тела. Фармакокинетика повторных доз у детей не изучалась.

Курение

Клиренс цинакальцета выше у курильщиков, чем у некурящих. По всей видимости, это обусловлено индукцией метаболизма, проходящего при участии CYP1A2. Если пациент прекращает или начинает курить во время терапии, концентрация цинакальцета в плазме может измениться, и может потребоваться коррекция дозы.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Вскоре после введения цинакальцета концентрация ПТГ начинает понижаться; при этом максимальное снижение происходит примерно через 2–6 ч после введения, что соответствует $C_{\max}$ цинакальцета. После этого концентрация цинакальцета начинает снижаться, а концентрация ПТГ увеличивается в течение 12 ч 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 препарата ЦИНАТИПАР измерялась в конце интервала дозирования.

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/сут). 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/сут (значения безопасного диапазона в небольшой популяции пациентов, получавших препарат в максимальной клинической дозе 360 мг/сут, 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 K_{ATP} каналов были в 7 и 12 раз выше соответственно по сравнению со значением EC_{50} для кальций-чувствительного рецептора в тех же условиях эксперимента. Клиническая значимость этого феномена неизвестна, однако потенциальная способность цинакальцета воздействовать на эти дополнительные мишени не может быть полностью исключена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая тип 200;

кросповидон;

магния стеарат;

кремния диоксид коллоидный.

Пленочная оболочка:

Опадрай II 85F48105 белый (поливиниловый спирт, макрогол 4000, тальк, титана диоксид).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 28 или 84 таблетки в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

Каждую банку, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация
141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21
Телефон: +7 (495) 225-62-00
Факс: +7 (495) 225-62-65
E-mail: info@drugsformulation.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»
050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 17/1, ПФЦ «Нурлы-Тау»,
блок 5Б, офис 18
Тел.: +7 (747) 376 26 63, факс: +7 (727) 325 02 00
E-mail: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Тел.: +375 33 357 58 65
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001059)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 20.07.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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