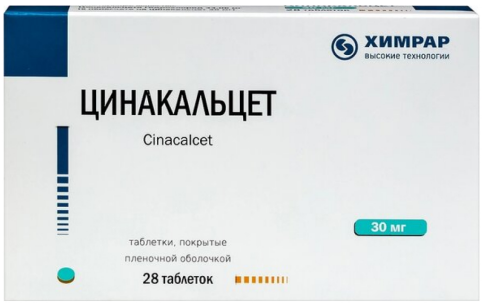
Инструкция по применению
Цинакальцет Таблетки 30 мг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Россия
Производитель: ИИХР
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Цинакальцет
Количество в упаковке: 28



Описание

Дозировка 30 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Цинакальцет

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Дозировка 30 мг: действующее вещество: цинакальцета гидрохлорид 33,06 мг (в пересчёте на цинакальцет 30 мг), вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 102, карбоксиметилкрахмал натрия, кальция гидрофосфат, гипромеллоза, магния стеарат, пленочная оболочка: Опадрай II 85F21865 зеленый \[поливиниловый спирт, титана диоксид (Е171), макрогол, тальк, индигокармин (Е132), краситель железа оксид желтый (Е172), краситель бриллиантовый голубой (Е133)\].

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

Всасывание После перорального приема цинакальцета максимальная концентрация (Cmax) 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 дозах 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 минимальных количествах 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. Метаболизм 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, CYP3A4 и также не является индуктором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. Выведение 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 Cmax цинакальцета происходи^ практически линейно в диапазоне дозирования 30-180 мг 1 раз в сутки. Фармакокинетические/фармакодинамические взаимодействия Вскоре после введения цинакальцета, концентрация ПТГ начинает понижаться, при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 ч после введения, что соответствует Cmax цинакальцета. После этого концентрация цинакальцета начинает снижаться, а концентрация ПТГ повышается в течение 12ч после введения дозы, и затем супрессия ПТГ сохраняется примерно на одном и том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования 1 раз в сутки. Концентрация ПТГ в КИ цинакальцета измерялась в конце интервала дозирования. Пожилые В фармакокинетике цинакальцета не отмечено клинически значимых различий,

связанных с возрастом пациентов. Почечная недостаточность Фармакокинетический профиль цинакальцета у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени, и пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, сопоставим с фармакокинетическим профилем здоровых добровольцев. Печеночная недостаточность Печеночная недостаточность легкой степени не оказывает заметного влияния на фармакокинетику цинакальцета. По сравнению с группой с нормальной функцией печени, средние показатели AUC цинакальцета были примерно в 2 раза выше в группе с печеночной недостаточностью средней степени, и примерно в 4 раза выше при печеночной недостаточности тяжелой степени. Средний период полувыведения цинакальцета у пациентов со средней 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 "Способ применения и дозы", "Особые указания"). Пол Клиренс цинакальцета может быть ниже у женщин, чем у мужчин. Поскольку подбор доз проводится индивидуально, не требуется проводить дополнительную коррекцию дозы в зависимости от пола пациента. Дети Фармакокинетику цинакальцета изучали у 12 детей (6-17 лет) с ХБП, находящихся на диализе, после однократного перорального приема 15 мг. Средние значения AUC и Cmax (23,5 (диапазон от 7,22 до 77,2) нгхч/мл и 7,26 (диапазон от 1,80 до 17,4)нг/мл, соответственно) находились в пределах приблизительно 30% средних значений AUC и Cmax, наблюдавшихся в одном исследовании у здоровых взрослых добровольцев после однократного перорального приема 30 мг цинакальцета (33,6 (диапазон от 4,75 до 66,9) нгхч/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. Доклинические исследования безопасности Цинакальцет не оказывал тератогенного эффекта у кроликов при использовании в дозах, соответствующих 0,4% (из расчета значений AUC) максимальной дозы препарата при применении у человека при вторичном ГПТ (180 мг/сутки). Цинакальцет 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. Цинакальцет 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 Цинакальцет в максимальной клинической дозе 360 мг/сутки, составили бы приблизительно половину приведенных выше значений). У беременных крыс регистрировалось незначительное снижение массы тела и потребления пищи при использовании цинакальцета в максимальной дозе. Снижение массы тела плодов также отмечалось при использовании цинакальцета у самок в дозах, вызывавших тяжелую гипокальциемию. 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 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, или обезьянах, или в ходе КИ, где проводился мониторинг в отношении образования катаракты. Известно, что у грызунов катаракта может возникать как следствие гипокальциемии. В исследованиях in vitro значения IC50 для транспортера серотонина и KATP каналов были в 7 и 12 раз выше, соответственно, по сравнению со значением EC50 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.

Показания

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) Лечение вторичного ГПТ у взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), находящихся на диализе. Цинакальцет может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающейпрепараты, связывающие фосфаты и/или витамин D (см. раздел "Фармакодинамика"). Карцинома паращитовидных желез и первичный ГПТ Снижение выраженности гиперкальциемии у взрослых пациентов с: * карциномой паращитовидных желез, * первичным ГПТ, при котором показана паратиреоидэктомия по результатам оценки концентрации кальция в сыворотке крови (согласно соответствующим рекомендациям по лечению), но ее выполнение не оправдано клинически или противопоказано.

Способ применения и дозы

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) Взрослые и пациенты пожилого возраста (≥65 лет) Рекомендуемая начальная доза препарата Цинакальцет для взрослых составляет 30 мг 1 раз в сутки. Титрование дозы препарата следует проводить каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг (1 раз в сутки), при которой у пациентов, находящихся на диализе, достигается целевая концентрация ПТГ в диапазоне 150-300 пг/мл (15,9-31,8 пмоль/л), определяемая по концентрации иПТГ. Определение концентраций ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 ч после приема препарата Цинакальцет. При оценке концентрации ПТГ следует придерживаться современных рекомендаций. Определение концентрации ПТГ следует определять через 1-4 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Цинакальцет. При приеме поддерживающей дозы, мониторинг концентрации ПТГ должен проводиться примерно 1 раз в 1-3 месяца. Для определения концентрации ПТГ можно использовать содержание иПТГ или биоинтактного ПТГ (биПТГ), терапия препаратом Цинакальцет не меняет соотношения между иПТГ и биПТГ. Коррекция дозы в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови Перед приемом первой дозы препарата Цинакальцет необходимо убедиться, что скорректированная концентрация кальция в сыворотке крови находится на уровне нижней границы диапазона нормальных значений или выше (см. раздел "Особые указания"). 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 Цинакальцет. После достижения поддерживающей дозы необходима оценка концентрации кальция в сыворотке крови приблизительно 1 раз в месяц. Прй 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 7,5 мг/дл (1,9 ммоль) 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 7,5 мг/дл (1,9 ммоль)1 или стойкие симптомы гипокальциемии, несмотря на попытки повысить концентрацию кальция в сыворотке крови Снизить дозу или отменить препарат ЦИНАКАЛЬЦЕТ ⩽7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии и невозможность повышения дозы витамина D Следует прекратить прием препарата Цинакальцет до достижения концентрации кальция в сыворотке крови 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или разрешения симптомов гипокальциемии. Возобновление терапии препаратом Цинакальцет производится в дозе, сниженной на одну ступень. Дети Препарат Цинакальцет не показан для

применения у детей. Переход с этелкальцетида на препарат 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 концентрации сывороточного кальция. Перед назначением препарата Цинакальцет необходимо убедиться, что концентрация сывороточного кальция находится в диапазоне нормальных значений (см. разделы "Особые указания" и "Побочное действие"). Карцинома паращитовидных желез и первичный ГПТ Взрослые и пациенты пожилого возраста (>65 лет) Рекомендуемая начальная доза препарата Цинакальцет для взрослых составляет 30 мг, кратность приема: 2 раза в сутки. Титрование дозы препарата 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 КИ, составляла 90 мг при кратности приема 4 раза в сутки. Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы препарата 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 препаратом Цинакальцет (см. раздел "Фармакодинамика"). Дети Безопасность и эффективность цинакальцета у детей при лечении карциномы паращитовидных желез и первичного ГПТ не установлены. Соответствующие данные отсутствуют. Печеночная недостаточность У пациентов с печеночной недостаточностью не требуется коррекции начальной дозы. Препарат 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 "Особые указания", "Фармакокинетика"). Способ применения Для приема внутрь. Таблетки необходимо принимать целиком, не разжевывая, не разламывая и не разделяя их. Препарат 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 "Фармакокинетика").

Противопоказания

* Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым другим компонентам препарата, перечисленным в разделе "Состав". * Гипокальциемия (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Особые указания"). * Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучена).

Применение при беременности и кормлении грудью

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. подраздел "Доклинические исследования безопасности"). При беременности препарат ЦИНАКАЛЫДЕТ следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода. Грудное вскармливание До настоящего времени не изучена возможность проникновения цинакальцета в грудное молоко. Цинакальцет проникает в грудное молоко 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 Цинакальцет.

Побочные действия

Резюме по профилю безопасности препарата Вторичный ГПТ, карцинома паращитовидной железы и первичный ГПТ 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. Перечень 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 (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000,<1/100), редко (≥1/10000,<1/1000), очень редко (<1/10000). Частота развития нежелательных реакций по данным контролируемых КИ и опыту

применения в рутинной клинической практике: Класс систем органов MedDRA Частота Нежелательная реакция Нарушения со стороны иммунной системы часто реакции гиперчувствительности Нарушения со стороны обмена веществ и питания часто анорексия, снижение аппетита Нарушения со стороны нервной системы часто 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 Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта 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 расстройства и нарушения в месте введения часто астения Лабораторные и инструментальные данные часто гипокальциемия**, гиперкалиемия, снижение концентрации тестостерона** * - см. подраздел "Описание отдельных нежелательных реакций" ** - см. раздел "Особые указания" 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 "Особые указания"). Дети Препарат Цинакальцет не показан к применению в педиатрической практике. В КИ с участием педиатрических пациентов был зарегистрирован летальный случай у пациента с тяжелой гипокальциемией.

Передозировка

Дозы, титрованные до 300 мг 1 раз в сутки, назначали пациентам, находящимся на диализе, при этом нежелательных явлений не отмечалось. Передозировка препаратом Цинакальцет может привести к гипокальциемии. В случае передозировки у пациентов следует контролировать концентрацию кальция для своевременного выявления гипокальциемии. Следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Поскольку степень связывания цинакальцета с белками высокая, гемодиализ при передозировке не эффективен.

Взаимодействие с другими препаратами

Лекарственные препараты, достоверно снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови Одновременное применение препарата Цинакальцет с другими лекарственными препаратами, которые достоверно снижают концентрацию кальция в крови, может повысить риск развития гипокальциемии (см. раздел "Особые указания"). Пациенты, получающие препарат Цинакальцет, не должны получать этелкальцетид (см. раздел "Особые указания"). Влияние других лекарственных препаратов на цинакальцет Цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием 200 мг кетоконазола 2 раза в сутки (мощный ингибитор CYP3A4) приводил к повышению концентраций цинакальцета примерно в 2 раза. Может потребоваться коррекция дозы препарата Цинакальцет, если пациент получающий препарат 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. Эффект ингибиторов CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин) на плазменные концентрации цинакальцета не изучался. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом Цинакальцет 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 сутки) не оказывало влияния на фармакокинетику цинакальцета. Пантопразол Одновременное применение пантопразола (80 мг 1 раз в сутки) 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 препаратов, в особенности используемых в индивидуальной титруемой дозе и обладающих узким терапевтическим индексом, преимущественно метаболизирующихся CYP2D6 (например, флекаинид, пропафенон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин). Дезипрамин Одновременный прием дозы 90 мг цинакальцета 1 раз в сутки 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 влияния 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 влияет на фармакокинетику мидазолама. Эти данные указывают на то, что Цинакальцет не влияет на фармакокинетику класса лекарственных препаратов, метаболизирующихся изоферментами CYP3A4 и CYP3A5, таких как некоторые иммунодепрессанты, включая циклоспорин и такролимус. Фармацевтическая несовместимость Не применимо.

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 вследствие гипокальциемии (см. раздел "Побочное действие"). 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 "Способ применения и дозы"). Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять в течение 1 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Цинакальцет. Взрослые пациенты Лечение препаратом Цинакальцет 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 Цйнакальцет 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 цйнакальцет, регистрировались случаи судорожных припадков (см. раздел "Побочное действие"). 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 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 "Побочное действие"). Сочетанное применение с другими лекарственными препаратами Следует с осторожностью применять препарат Цинакальцет у пациентов, получающих любые другие лекарственные препараты, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови. Необходим тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Пациенты,, получающие препарат Цинакальцет, не должны получать этелкальцетид, поскольку одновременное применение этих двух лекарственных препаратов может приводить к развитию тяжелой гипокальциемии. Общие При постоянном подавлении концентрации ПТГ в 1,5 раза ниже уровня верхней границы нормы по результатам анализа иПТГ, может развиться адинамическая болезнь кости. Если концентрация ПТГ снизится ниже рекомендуемого диапазона у пациентов, получающих препарат Цинакальцет, следует снизить дозу препарата Цинакальцет и /или витамина D, или прекратить терапию. Уровень тестостерона Уровень

тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с ТСПН. Данные КИ, 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 концентрации свободного и общего тестостерона у пациентов за 3-летний период лечения цинакальцетом. Клиническая значимость снижения концентраций сывороточного тестостерона не установлена. Печеночная недостаточность Поскольку концентрация цинакальцета в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (B и C по классификации Чайлд-Пью) может быть выше в 2-4 раза, у таких пациентов препарат Цинакальцет следует применять с осторожностью, и во время лечения необходим тщательный мониторинг (см. разделы "Способ применения и дозы", "Фармакокинетика"). Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: 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 "Особые указания").

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.