

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КОКОЦИНА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг, 60 мг або 90 мг (Цинакальцет)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання №1.

Лікування вторинного гіперпаратиреозу (ГПТ) у пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок (ТСХН), які перебувають на підтримуючому гемодіалізі.

Вторинний гіперпаратиреоз - захворювання, при якому паращитовидні залози продукують надмірну кількість паратиреоїдного гормону, результатом чого є збільшення кальцію в крові, що має патологічний вплив на організм, є розповсюдженим ускладненням в ТСХН. Захворюваність: в Україні в 2014 зареєстровано 465641 хворих на хронічні хвороби нирок, лікування гемодіалізом протягом 2013 року отримувало 5335 пацієнтів. Поширеність: поширеність - 115 на 1 млн. Демографічні дані: жінки хворіють в 2-3 рази частіше чоловіків. Найбільш часто уражений вік - 20-50 років. Діти хворіють рідко. Супутні захворювання: захворювання нирок, запалення шлунку, підшлункової залози, жовчного міхура, жовчно-кам'яна хвороба, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, цироз, зниження щільності кісток, злоякісні захворювання, генетичні відхилення. Фактори ризику: порушення всмоктування в тонкому кишечнику при захворюваннях шлунково-кишкового тракту; остеомаліяція (розм'якшення кісток); злоякісні новоутворення; системні аутоімунні захворювання; нестача вітаміну Д; спадкові порушення обміну речовин, які характеризуються неповноцінним надходженням та всмоктуванням в організмі вітаміну Д. Основні методи лікування: вітамін Д, препарати, що регулюють рівень кальцію в крові, операція.

Показання № 2.

Лікарський засіб можна призначати у складі комбінованої терапії, яка включає препарати, що зв'язують фосфати та/або вітамін D (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Причинами підвищеного рівня фосфору в крові є пізні стадії ниркової недостатності, рідше – псевдогіпаратиреоз та гіпаратиреоз, а також діабетичний кетоацидоз, травми з руйнуванням тканин, зараження крові. Найчастіше зустрічається в пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок, поширеність якої в Європі складає 49,4 % та 53,6 % в Японії. В Україні в 2014 зареєстровано 465641 хворих на хронічні хвороби нирок, лікування гемодіалізом протягом 2013 року отримувало 5335 пацієнтів, поширеність - 115 випадків на 1 млн. З метою нормалізації рівня фосфору в пацієнтів з порушенням функції нирок призначається дієта з обмеженням добового вмісту фосфору в продуктах харчування та препарати для зниження всмоктування фосфору в травному тракті.

Показання № 3.

Зниження гіперкальціємії у пацієнтів з:

- *карциномою паращитовидної залози;*

Захворюваність: Первинний гіперпаратиреоз серед ендокринних хвороб посідає 3-є місце. Частота серед населення - 0,1-2 %. Даний вид раку щитовидної залози становить не більше 2 % від всіх онкологічних захворювань. Поширеність: 3-5 на 1000 населення. Демографічні дані: Захворювання зустрічається частіше у жінок у віці 50-60 років. Супутні захворювання: хронічні захворювання нирок, органів шлунково-кишкового тракту, цукровий діабет, підвищення артеріального тиску, ішемічна хвороба серця. Фактори ризику: іонізуюче опромінювання; авітаміноз; нераціональне харчування; зниження рівня кальцію в організмі; отруєння солями важких металів; генетичні відхилення, описана сімейна форма раку.

Лікування: медикаментозне, хірургічне.

Показання № 4.

Зниження гіперкальціємії у пацієнтів з первинним ГПТ, коли з метою зниження рівня кальцію в сироватці крові показана паратиреоїдектомія (відповідно до визнаних схем лікування), але за станом пацієнта паратиреоїдектомія неможлива або протипоказана.

ГПТ – захворювання, при якому паращитовидні залози виробляють надмірну кількість паратиреоїдного гормону, результатом чого є збільшення кальцію в крові, що має патологічний вплив на організм. Причини – розростання тканини паращитовидної залози, доброякісні (80-85 %) та злоякісні (0,5-4 %) пухлини. Захворюваність: первинний гіперпаратиреоз серед ендокринних хвороб посідає 3-є місце. Частота серед населення - 0,1-2 %. Поширеність: 3-5 на 1000 населення. Демографічні дані: захворювання зустрічається частіше у жінок у віці 50-60 років. Супутні захворювання: хронічні захворювання нирок, органів шлунково-кишкового тракту, цукровий діабет, підвищення артеріального тиску, ішемічна хвороба серця. Фактори ризику: іонізуюче опромінювання; авітаміноз; нераціональне харчування; зниження рівня кальцію в організмі; отруєння солями важких металів; генетичні відхилення, описана сімейна форма раку. Лікування: медикаментозне, хірургічне.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Показання:

Показання №1.

Лікування вторинного гіперпаратиреозу (ГПТ) у пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок (ТСХН), які перебувають на підтримуючому гемодіалізі.

Використання та ефективність цинакальцета в реальній клінічній практиці вивчалось в дослідженнях з участю гемодіалізованих пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом різної ступеня тяжкості. Дослідження застосування цинакальцету протягом 1 року в 1184 пацієнтів довело, що на фоні лікування зменшилась кількість переломів, серцево-судинних і смертність. Клінічно важливо, що пацієнтам, які отримували цинакальцет, значно рідше ($p=0,009$) робили паратиреоїдектомії, мали значно менше переломів ($p=0,04$) і рідше були госпіталізовані з приводу серцево-судинних ускладнень ($p=0,005$) порівнянно з пацієнтами, які отримали плацебо [*Maetzel A, et al., Use of cinacalcet to reduce complications associated with uncontrolled bone mineral metabolism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: a cost-effectiveness analysis. Nephrology Dialysis Transplantation 21: abstr. SP362, Jul 2006*].

Показання № 2.

Лікарський засіб можна призначати у складі комбінованої терапії, яка включає препарати, що зв'язують фосфати та/або вітамін D (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У трьох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях цинакальцет вводили в дозах від 30 до 180 мг перорально щодня, ефект був пов'язаний з суттєвим зниженням рівня паратиреоїдного гормону протягом 26 тижнів у порівнянні з плацебо та зафіксовано суттєве зниження рівня кальцію та фосфору в сироватці крові. а також зниження вмісту кальцієво-фосфорних сполук. [*Lynda Anne Szczech, et al., The impact of calcimimetic agents on the use of different classes of phosphate binders: Results of recent clinical trials, ORIGINAL ARTICLE, VOLUME 66, SUPPLEMENT 90, S46-S48, SEPTEMBER 01, 2004*].

Показання № 3.

Зниження гіперкальціємії у пацієнтів з карциномою паращитовидної залози;

Метою нещодавно опублікованого багатоцентрового дослідження (США та Європа) було вивчити безпеку та ефективність кальциміметика цинакальцету гідрохлориду у пацієнтів з неоперабельною карциномою паращитовидної залози. Симптоми у цих пацієнтів в основному викликані гіперкальціємією, тому зниження рівня кальцію в сироватці крові може призвести до клінічного поліпшення. 29 пацієнтів були залучені до цього відкритого дослідження з однією групою, отримували цинакальцету гідрохлорид, при цьому доза препарату поступово збільшувалася протягом перших 2–16 тижнів залежно від рівня кальцію в сироватці крові та переносимості пацієнта (максимальна доза 90 мг чотири рази на день). Після цієї фази титрування слідувала фаза підтримки. Первинною кінцевою точкою дослідження було зниження рівня кальцію в сироватці крові на $\geq 0,25$ ммоль/л від вихідного рівня в кінці фази титрування. Пацієнти отримували цинакальцет до 151 тижня. Побічні явища включали нудоту, блювоту, зневоднення, головний біль, переломи та гіперкальціємію. У 5 пацієнтів побічні явища вважалися пов'язаними з лікуванням. Автори прийшли до висновку, що цинакальцету гідрохлорид ефективно зменшує гіперкальціємію у пацієнтів з карциномою паращитовидної залози і має важливі переваги для лікування цих патологій у пацієнтів.

[Cinacalcet hydrochloride reduces hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* volume 3, page794 (2007)].

Показання № 4.

Зниження гіперкальціємії у пацієнтів з первинним ГПТ, коли з метою зниження рівня кальцію в сироватці крові показана паратиреоїдектомія (відповідно до визнаних схем лікування), але за станом пацієнта паратиреоїдектомія неможлива або протипоказана.

Доведено ефективність цинакальцету на протязі 3-річного застосування в 65 пацієнтів з первинним гіперпаратиреозом. Відзначено не тільки зниження рівня кальцію в крові протягом перших 2-х міс, але й утримання отриманого результату протягом всього періоду спостереження. Середній рівень загального кальцію в крові до лікування становив 2,91 ммоль/л, через 3 роки на тлі лікування - 2,33 ммоль/л. Також відзначалося зменшення рівня іонізованого кальцію з 1,50 ммоль/л до 1,22 ммоль/л [Анциферов М.Б., Маркіна Н.В. *Современные подходы к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза // РМЖ. 2014. №13. С. 974*].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ **КОКОЦИНА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг, 60 мг або 90 мг:**

- Застосування при вагітності та при грудному вигодовуванні.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

| Ризик | Що відомо | Запобіжні заходи |
|--|---|---|
| Зниження рівню кальцію в крові. (Гіпокальціємія). | Під час застосування лікарського засобу зафіксовано виникнення зниження рівня кальцію в крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які знижують рівень кальцію в сироватці крові та цинакальцету може призвести до підвищення ризику гіпокальціємії | Якщо виникають ознаки зниження рівню кальцію в крові, слід припинити терапію та призначити відповідне компенсаторне лікування. |
| Порушення ритму серця внаслідок зниження кальцію в крові. (Шлуночкова аритмія та пролонгація інтервалу QT внаслідок гіпокальціємії). | Не слід починати лікування цинакальцетом пацієнтів з рівнем кальцію в сироватці крові нижче нижньої межі нормального діапазону. Зниження рівня кальцію в сироватці крові також може призвести до пролонгації інтервалу QT, що потенційно може викликати шлуночкову аритмію на фоні гіпокальціємії. Випадки пролонгації інтервалу QT і шлуночкової аритмії реєструвались у пацієнтів, які отримували терапію цинакальцетом | Якщо виникають ознаки порушення ритму серця, слід припинити терапію та призначити відповідне лікування. Не перевищувати зазначених доз. |
| Судоми / судомні | Під час клінічних досліджень | Протягом всього курсу терапії |

| | | |
|--|---|--|
| <i>напади.</i> | судоми відзначалися у 1,4 % пацієнтів, які отримували цинакальцет, і у 0,7 % пацієнтів групи плацебо. Хоча причини повідомлених відмінностей у частоті судомних нападів, про які повідомлялося, незрозумілі, судомний поріг знижується при істотному зниженні концентрації кальцію в сироватці крові. | слід ретельно контролювати стан пацієнта та клінічні прояви судом. |
| <i>Зниження тиску крові та проблема в роботі серця. (Гіпотензія та/або прогресуюча серцева недостатність).</i> | Були зареєстровані окремі випадки артеріальної гіпотензії та/або погіршення серцевої недостатності у пацієнтів з патологією серця, при цьому не можна повністю виключити причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням цинакальцету та зазначеними патологічними проявами, що можуть бути обумовлені зниженням рівню кальцію в сироватці крові | Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати тиск крові та стан у пацієнта, а також клінічні показники роботи серця. |
| <i>Підвищена чутливість, або алергічні реакції на шкірі. (Гіперчутливість (включно висипка, кропив'янка, ангіоневротичний набряк).</i> | Під час застосування лікарського засобу зафіксовано виникнення симптомів гіперчутливості (включаючи висипку, кропив'янку, ангіоневротичний набряк у пацієнтів, чутливих до цинакальцету. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, препарату є протипоказанням до застосування лікарського засобу. | Якщо виникають ознаки реакцій чутливості до препарату, слід припинити терапію та призначити відповідне лікування. |

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

| Ризик | Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком) |
|---------------------------------|---|
| <i>Переломи.</i> | Не слід починати лікування цинакальцетом пацієнтів з рівнем кальцію в сироватці нижче нижньої межі нормального діапазону. Надходили повідомлення про явища, які становили загрозу для життя, та про летальні випадки у дорослих та дітей, які отримували терапію цинакальцетом. Потенційні прояви гіпокальціємії включають парестезію, м'язові болі, спазми, тетанію та судоми. |
| <i>Гострий панкреатит.</i> | Протягом курсу лікування препаратом, можливі випадки виникнення гострого панкреатиту. |
| <i>Медикаментозний гепатит.</i> | У зв'язку з потенційним підвищенням рівня цинакальцету в плазмі крові у 2–4 рази у пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю (за класифікацією Чайлда-П'ю), цим хворим цинакальцет потрібно застосовувати з обережністю та уважно контролювати їхній стан |
| <i>Новоутворення.</i> | Заявник планує проводити моніторинг літературних даних щодо |

| | |
|---|--|
| | можливості виникнення даного ризику. |
| <i>Порушення нервової системи (за виключенням судомів).</i> | Протягом курсу лікування препаратом, можливі випадки виникнення запаморочення, парестезії, головного болю. |

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

| Ризик | Що відомо |
|---|---|
| <i>Застосування при вагітності та при грудному вигодовуванні.</i> | Немає жодних клінічних даних щодо застосування цинакальцету вагітним. Цинакальцет можна застосовувати протягом вагітності лише тоді, коли очікувана користь виправдовує потенційний ризик для плода. Невідомо, чи проникає цинакальцет у грудне молоко. Після ретельної оцінки користі/ризиків потрібно ухвалити рішення про припинення або годування груддю, або застосування цинакальцету. |

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

| Версія | Дата | Проблема безпеки | Коментар |
|---------------|-------------|-------------------------------------|---|
| 0.1 | 14.06.2022 | – | Перший ПУР, змін не було. |
| 0.2 | 09.12.2022 | Змін у проблемах з безпеки не було. | Внесено правки в текст інструкції. Оновлено відповідні розділи ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, Адміністративні дані. ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків). ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки, Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропонувані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка. |