

desipramine的AUC及Cmax分別增加3.6（296.5~446.7%）及1.75（157.5~194.9%）倍。顯示Cinacalcet是CYP2D6強效體內抑制劑及可增加經由CYP2D6代謝的藥物的血中濃度。

Amitriptyline：同時給予25 mg或100 mg Cinacalcet及50 mg amitriptyline，會增加CYP2D6快速代謝者約20%的amitriptyline的暴露量及nortriptyline(活性代謝物)的暴露量。

Warfarin：給予以warfarin 25 mg治療的受試者Cinacalcet 30 mg每日二次，並不會影響R-及S-warfarin的藥物動力學及warfarin的藥效學。因為不會影響R-及S-warfarin的藥物動力學及多劑量後病人沒有自體誘導的現象，顯示Cinacalcet不是人類CYP2C9的誘導劑。

Midazolam：比較只給予單一2 mg midazolam的受試者和給予5天Cinacalcet 90 mg每日一次及在第5天給予單一2 mg midazolam的受試者，其midazolam的藥物動力學並沒有顯著的不同。midazolam是一種CYP3A4及CYP3A5的受質。因此認為Cinacalcet不會影響主要由CYP3A4及CYP3A5代謝的藥物的藥物動力學。

藥效學

對於CKD的病人，intact PTH (iPTH)值的降低與Cinacalcet的濃度具相關性。給藥後大約2~6小時產生iPTH值的最低點，與Cinacalcet的Cmax符合。當Cinacalcet達到穩定狀態後，血鈣濃度在CKD病人亦會維持穩定。

【臨床研究】

在透析患者的次發性副甲狀腺機能亢進

針對透析患者，有三個類似設計的6個月、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗。全部665位病人被分配至Cinacalcet組及471位病人被分配至安慰劑組。病人的平均年齡為54歲，62%為男性，52%為白種人。由Nichols intact免疫放射分析(IRMA)測得平均基礎iPTH值是712 pg/mL，有26%的病人其基礎iPTH值 > 800 pg/mL。平均基礎鈣磷乘積為61 mg²/dL²。納入試驗前的平均透析期間是67個月。96%的病人是血液透析，4%的病人是腹膜透析。進入試驗後，66%的病人有接受維他命D及93%有接受磷結合劑治療。Cinacalcet(或安慰劑)的起始劑量為30 mg每日一次，每3或4個星期調整劑量直到每日一次180 mg的最大劑量以使iPTH≤250 pg/mL。如果病人有下述任何狀況就不能增加劑量：iPTH≤200 pg/mL、血鈣<7.8 mg/dL、或任何低血鈣症狀。假如病人出現低血鈣症狀或血鈣<8.4 mg/dL時，可增加鈣補充劑及/或含鈣的磷結合劑。如果這些方式仍無法增加足夠的血鈣值，可調升維他命D的劑量。大約70% Cinacalcet組的病人及80%安慰劑組的病人完成6個月的試驗。在主要療效分析中，40% Cinacalcet組及5%安慰劑組的病人其iPTH可降至250 pg/mL以下(p<0.01) (表1，圖1)。次要療效參數在以Cinacalcet治療的病人也有進步。這些研究顯示Cinacalcet可降低iPTH及減少鈣磷乘積、鈣及磷的值(表1，圖2)。在完成試驗時Cinacalcet的中間劑量(median dose)為90 mg。輕症患者所需的劑量較低。

圖1. iPTH值(mean±SE，匯集第3期試驗)

在透析患者中，無論是使用iPTH或bio-intact PTH (biPTH)的分析方式來測量PTH值，皆觀察到相似的結果；使用Cinacalcet的治療不會改變iPTH與biPTH間的相關性。

圖2. 鈣磷乘積值(mean±SE，匯集第3期試驗)

表1. 在6個月，第3期試驗中，Cinacalcet 對於iPTH、鈣磷乘積、血鈣及血磷的效果

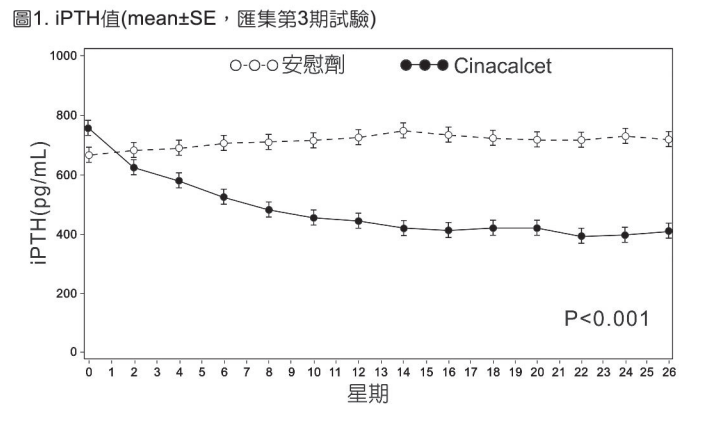
	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	安慰劑	Cinacalcet	安慰劑	Cinacalcet	安慰劑	Cinacalcet
	(N=205)	(N=205)	(N=165)	(N=166)	(N=101)	(N=294)
iPTH						
基礎值(pg/mL): 中位數	535	537	556	547	670	703
平均值	651	636	630	652	832	848
(SD)	(398)	(341)	(317)	(372)	(486)	(685)
評估階段(pg/mL)	563	275	592	238	737	339
中位數百分比變化	+3.8	-48.3	+8.4	-54.1	+2.3	-48.2
達成主要目標的病人 (iPTH≤250 pg/mL) (%) ^a	4%	41%**	7%	46%**	6%	35%**
iPTH 降低達≥30%的病人 (%) ^a	11%	61%	12%	68%	10%	59%
iPTH達≤250 pg/mL及鈣磷乘積 < 55 mg ² /dL ² (%)	1%	32%	5%	35%	5%	28%

鈣磷乘積						
基礎值(mg ² /dL ²)	62	61	61	61	61	59
評估階段(mg ² /dL ²)	59	52	59	47	57	48
中位數百分比變化	-2.0	-14.9	-3.1	-19.7	-4.8	-15.7
鈣						
基礎值(mg/dL)	9.8	9.8	9.9	10.0	9.9	9.8
評估階段(mg/dL)	9.9	9.1	9.9	9.1	10.0	9.1
中位數百分比變化	+0.5	-5.5	+0.1	-7.4	+0.3	-6.0
磷						
基礎值(mg/dL)	6.3	6.1	6.1	6.0	6.1	6.0
評估階段(mg/dL)	6.0	5.6	5.9	5.1	5.6	5.3
中位數百分比變化	-1.0	-9.0	-2.4	-12.4	-5.6	-8.6

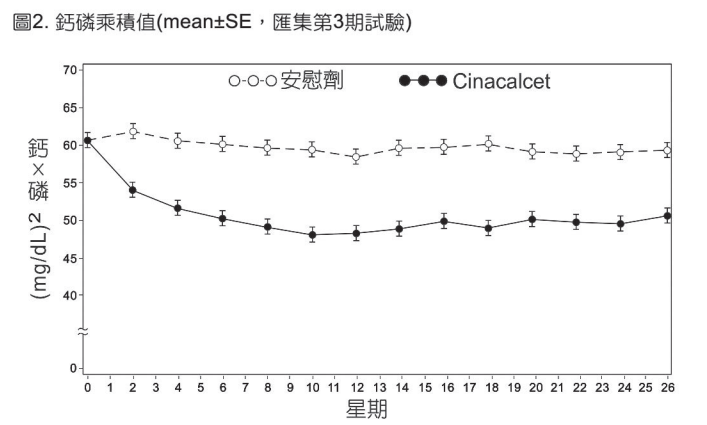
**與安慰劑比較p<0.001；p值僅代表主要目標。

^aiPTH值是依據評估階段的平均(在試驗1及2定義為第13到26週，在試驗3為第17到26週)。

除非有特別標示，否則數值均以中位數(median)表示。



所呈現的數據為完成試驗的病人；安慰劑組(N=342)，Cinacalcet組(N=439)。



所呈現的數據為完成試驗的病人；安慰劑組(N=342)，Cinacalcet組(N=439)。

在Cinacalcet的治療下，iPTH及鈣磷乘積的降低可維持12個月。無論疾病的嚴重度(指基礎iPTH值)，透析期間的長短及是否給予維他命D，Cinacalcet均可降低iPTH及鈣磷乘積。大約有60%輕度(300≤iPTH≤500 pg/mL)，41%中度(500<iPTH≤800 pg/mL)及11%重度(iPTH>800 pg/mL)的次發性副甲狀腺機能亢進病人可使平均iPTH值降至250 pg/mL以下。血漿iPTH值為使用Nichols IRMA方式測量。

安慰劑對照之雙盲比較性試驗(血液透析)^{2), 4)}

在日本，針對以143例患有次發性副甲狀腺機能亢進症之血液透析患者(Cinacalcet 72例、安慰劑71例)，以1天投與1次25mg的方式，開始投與Cinacalcet或安慰劑，且於100 mg範圍內調整用量，共計經口投與14週。結束投與時的血清intact PTH濃度達目標值(250 pg/mL以下)的受試者比率分別為，Cinacalcet佔51.4%、安慰劑佔2.8%，呈現出Cinacalcet明顯高於安慰劑的結果(x²=42.521；P<0.001)。

【適應症】

治療透析患者的次發性副甲狀腺機能亢進。

【用法・用量】⁴⁾

本藥須由醫師處方使用

Regpara錠劑應整粒吞服，不可分割。

劑量應個人化。

透析患者的次發性副甲狀腺機能亢進

Regpara建議之起始口服劑量為25 mg每日一次。在開始使用或調整Regpara劑量後1週內需檢測血鈣及血磷，且1到4週後必須檢測PTH。在增加劑量時，每次增加25 mg，即依序為50 mg、75 mg、100 mg，均為每日一次投與，直到達到NKF-K/DOQI所建議的透析病人150~300 pg/mL的iPTH目標值。每次增加劑量時，應間隔至少2~4週。給予Regpara 12小時後再測量iPTH值。

Regpara可單獨使用或與維他命D及/或磷結合劑併用。

在劑量調整期，應經常性地監測血鈣值，若血鈣值低於正常值則採取適當的步驟以增加血鈣值，例如補充鈣，開始或增加含鈣的磷結合劑的劑量，開始或增加維他命D的劑量，或暫時停用Regpara(請參照注意事項)。

特殊族群

年長病人：年齡不會改變Regpara的藥物動力學；對年長病人不需調整劑量。

腎功能不全病人：腎功能不全不會改變Regpara的藥物動力學；對腎功能不全病人不需調整劑量。

肝功能不全病人：在中度及重度肝功能不全的病人(以Child-Pugh方法定義)，以AUC_(0-inf)測量，Cinacalcet暴露量分別高於正常人的2.4及4.2倍。在中度及重度肝功能不全的病人在給予Regpara時必須小心監控PTH及血鈣濃度(請參照臨床藥理、藥物動力學及注意事項)。

藥物交互作用

Cinacalcet部分是經由CYP3A4酵素代謝。併用ketoconazole，為CYP3A4的強效抑制劑，會導致增加約2倍Cinacalcet的暴露量。可能必須調整Cinacalcet的劑量及當病人開始或停用CYP3A4的強效抑制劑時，必須小心監控PTH及血鈣濃度(例如：ketoconazole、erythromycin、itraconazole；請參照臨床藥理、藥物動力學及注意事項)。

【禁忌】

Cinacalcet禁用於對本產品任何成分過敏的病人。

【警告】

癲癇(Seizure)

在3個透析患者的臨床試驗中，Cinacalcet及安慰劑兩組中共有5%的病人在基礎階段(at baseline) 有癲癇的病史。在試驗期間，1.4% (9/656) Cinacalcet治療的病人及0.4% (2/470) 安慰劑治療的病人被觀察到癲癇發作(主要是全身性或直直陣攣)。以Cinacalcet治療的9位的病人中有5位病人有癲癇的病史，其中2位在發作時仍有接受抗癲癇藥物的治療。安慰劑組的2位病人均有癲癇的病史，且發作時都仍在接受抗癲癇藥物的治療。目前並不清楚為何癲癇的發生率不同，但血鈣值顯著的減少會降低癲癇發作的閾值。因此，給予Cinacalcet的病人必須密切監控血鈣值，特別是有癲癇病史的病人(請參照注意事項，低血鈣)。

低血壓及/或心衰竭惡化

在上市後安全監控中，心臟功能不全的病人曾有以下的報告：單獨的(isolated)、原因不明的(idiosyncratic)低血壓，心衰竭惡化及/或心律不整，其與Cinacalcet的關係無法完全排除，有可能與血鈣降低有關。臨床試驗數據顯示，低血壓發生在7%的Cinacalcet治療的病人及12%的安慰劑治療的病人，心衰竭在Cinacalcet及安慰劑治療的病人發生率皆為2%。

【注意事項】

一般

低血鈣

Cinacalcet會降低血鈣值，因此必須小心監控病人是否發生低血鈣。低血鈣可能的表現包括皮膚感覺異常(paresthesias)、肌痛、抽筋、強直(tetany)、抽搐(convulsion)。

當血鈣值低於正常範圍的最低值(8.4 mg/dL)時，不能開始Cinacalcet的治療。在開始使用或調整Cinacalcet劑量後一星期內必須測量血鈣。一旦確立維持劑量，大約一個月測量血鈣一次(請參照用法用量)。

當血鈣低於8.4 mg/dL但維持在7.5 mg/dL以上，或低血鈣症狀發生時，可使用含鈣的磷結合劑及/或維他命D以增加血鈣。假如血鈣低於7.5 mg/dL或低血鈣症狀持續，且無法增加維他命D的劑量時，停止給予Cinacalcet直到血鈣達8.0mg/dL，及/或低血鈣症狀解決。重新開始治療時，必須使用次低劑量的Cinacalcet (請參照用法用量)。

在透析病人的26週研究中，Cinacalcet組有66%的病人，而安慰劑組有25%的病人，至少發生一次血鈣值<8.4 mg/dL。由於低血鈣而永久停用試驗用藥的病人，在每組中均少於1%。

Cinacalcet並不適用於未透析的CKD病人。對於未透析之CKD病人的次發性副甲狀腺機能亢進，使用Cinacalcet的長期安全性及有效性尚未確立。臨床試驗資料顯示，相較於透析患者，未透析之CKD病人使用Cinacalcet治療有較多之低血鈣風險，可能是由於較低的基礎鈣值(baseline calcium level)所致。在一個第3期32週之臨床試驗，其納入404位受試者(302位Cinacalcet，102位安慰劑)，完成試驗時，Cinacalcet的中間劑量為60 mg，相較於5%安慰劑治療病人，有80%Cinacalcet治療的病人發生過至少一次血鈣值<8.4 mg/dL。

無動力性骨病變(Adynamic bone disease)

假如iPTH的值被壓至低於100 pg/mL，將會發展成無動力性骨病變。一個臨床試驗評估以Cinacalcet治療病人的骨組織形態學為期一年。在研究初期，有3位患有輕度副甲狀腺機能亢進骨疾病的病人，在使用Cinacalcet治療時發生無動力性骨病變。在研究中的多次時間點，這些病人中的2位，其iPTH值均低於100 pg/mL。在透析患者的3個為期6個月的第3期試驗中，有11%以Cinacalcet治療的病人，在療效評估階段的平均iPTH值低於100 pg/mL。若iPTH值低於NKF-K/DOQI所建議的目標範圍(150~300 pg/mL)，則應降低或停止Cinacalcet或維他命D的治療。

肝功能不全

以AUC_(0-inf)評估Cinacalcet的暴露量，在中度及重度肝功能不全的病人(以Child-Pugh方法定義)分別高於正常人的2.4及4.2倍。中度及重度肝功能不全的病人以Cinacalcet治療時必須全程監測(請參照臨床藥理、藥物動力學及用法用量)。

病患訊息

必須整粒錠劑吞服，不可分割。

實驗室檢測

在透析患者的次發性副甲狀腺機能亢進

在開始使用或調整Cinacalcet劑量後一週內必須測量血鈣及血磷，且1到4週後必須測量iPTH。一旦確立維持劑量，大約一個月測量血鈣及血磷一次，並且每1到3個月測iPTH(請參照用法用量)。在Cinacalcet試驗期皆使用Nichols IRMA測量iPTH值。

末期腎臟病的病人，睪丸素(testosterone)值通常低於正常值。在透析患者的安慰劑對照試驗中，以Cinacalcet治療6個月後，男性病人的游離(free)及總睪丸素(total testosterone)皆減少。以Cinacalcet治療的病人，其總睪丸素值減少的中位數為15.8%，在以安慰劑治療的病人則為0.6%。以Cinacalcet治療的病人，其游離睪丸素值減少中位數為31.3%，在以安慰劑治療的病人則為16.3%。目前並不清楚血清睪丸素的降低對臨床造成的影響。

藥物交互作用及/或藥物/實驗室測試交互作用

請參照臨床藥理、藥物動力學及用法用量。

Cinacalcet對其他藥物的影響：

由Cytochrome P450 2D6(CYP2D6)代謝的藥物：在體內及體外Cinacalcet皆是強效的CYP2D6抑制劑。因此，可能必須調整這些主要由CYP2D6代謝的併用藥物(例如：metoprolol及carvedilol)及治療指數狹窄的藥物(例如：flecainide、vinblastine、thioridazine及大多數的三環抗憂鬱藥)。

Desipramine：同時給予Cinacalcet (90 mg)及desipramine (50 mg)，會增加CYP2D6快速代謝者3.6倍的desipramine暴露量。

Amitriptyline：同時給予Cinacalcet 25 mg或100 mg及amitriptyline 50 mg，會增加CYP2D6快速代謝者約20%的amitriptyline及nortriptyline (活性代謝物)暴露量。

Midazolam：比較只給予單一2 mg midazolam的受試者和給予5天Cinacalcet 90 mg每日一次及在第5天給予單一2 mg midazolam的受試者，其midazolam的藥物動力學並沒有顯著的不同。midazolam是一種CYP3A4及CYP3A5的受質。因此認為Cinacalcet不會影響主要由CYP3A4及CYP3A5代謝的藥物的藥物動力學。