

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 09.08.2023г.
№ N066074

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
ЦИНЕСЕТ®

Международное непатентованное название
Цинакальцет

Лекарственная форма, дозировка
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг, 90 мг

Фармакотерапевтическая группа
Гормональные препараты системного действия, исключая половые гормоны и инсулин. Гормоны для лечения заболеваний паращитовидной железы. Антипаратиреодные гормоны. Прочие антипаратиреодные препараты. Цинакальцет.
Код АТХ: N05BX01.

Показания к применению
Вторичный гиперпаратиреоз

Взрослые

Лечение вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ) у взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), находящихся на диализе.

ЦИНЕСЕТ® может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты, и/или витамин D соответственно.

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз у взрослых

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.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к цинакальцету или к любому из вспомогательных веществ
- гипокальциемия
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

Сывороточный кальций

У взрослых и детей, принимавших цинакальцет, были зарегистрированы угрожающие жизни явления и случаи смерти, связанные с гипокальциемией. Проявления гипокальциемии могут включать парестезии, миалгии, спазмы, тетанию и судороги. Снижение концентрации кальция в сыворотке крови может также удлинять интервал QT и, как следствие, приводить к развитию желудочковых аритмий на фоне гипокальциемии. У пациентов, принимавших цинакальцет, были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и развития желудочковых аритмий. 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. Концентрацию кальция в сыворотке крови следует определять в течение 1 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата ЦИНЕСЕТ®.

Взрослые пациенты

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

Среди пациентов с ХБП, находившихся на диализе и принимавших 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

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. 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 ЦИНЕСЕТ[®], особенно имеющих судорожные расстройства в анамнезе.

Гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности

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

Сочетанное применение с другими лекарственными средствами

Следует с осторожностью применять препарат ЦИНЕСЕТ[®] у пациентов, получающих любые другие лекарственные средства, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови. Необходим тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови.

Пациенты, принимающие препарат ЦИНЕСЕТ[®], не должны принимать этелкальцетид, поскольку одновременное применение этих двух препаратов может приводить к развитию тяжелой гипокальциемии.

Общие

При постоянном подавлении уровня ПТГ в 1,5 раза ниже уровня верхней границы нормы по результатам анализа иПТГ, может развиваться адинамическая болезнь кости. Если уровень ПТГ снизится ниже рекомендуемого диапазона у пациентов, получающих препарат ЦИНЕСЕТ[®], следует снизить дозу препарата ЦИНЕСЕТ[®] и/или витамина D, или прекратить терапию.

Уровень тестостерона

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

Печеночная недостаточность

Поскольку концентрация цинакальцета в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (по классификации Чайлд-Пью) может быть выше в 2-4 раза, у таких пациентов

препарат ЦИНЕСЕТ® следует применять с осторожностью, и во время лечения необходим тщательный мониторинг.

Лактоза

В составе пленочной оболочки таблеток ЦИНЕСЕТ® содержится 28.00% лактозы моногидрат. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы/галактозы не должны принимать препарат.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты, достоверно снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови

Одновременное применение цинакальцета с другими лекарственными препаратами, которые достоверно снижают концентрацию кальция в сыворотке крови, может повысить риск развития гипокальциемии. Пациенты, получающие препарат ЦИНЕСЕТ®, не должны получать этелкальцетид.

Влияние других лекарственных препаратов на цинакальцет

Цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза/сут приводил к повышению концентрации цинакальцета примерно в 2 раза. При необходимости одновременного приема мощных ингибиторов (например, кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индукторов CYP3A4 (например, рифампицин), может потребоваться коррекция дозы препарата ЦИНЕСЕТ®.

Было выявлено, что цинакальцет частично метаболизируется при участии изофермента CYP1A2. Курение стимулирует активность CYP1A2. Клиренс цинакальцета на 36-38% выше у курящих, чем у некурящих. Влияние ингибиторов CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина) на концентрацию цинакальцета в плазме не изучался. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом пациент начинает/прекращает курение или начинает/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 другие лекарственные препараты

Лекарственные средства, метаболизируемые ферментом P450 2D6 (CYP2D6): Цинакальцет является мощным ингибитором CYP2D6. Сочетанное применение цинакальцета и препаратов с узким терапевтическим диапазоном и/или вариабельной фармакокинетикой, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6 (например, флекаинид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин), может потребовать коррекции дозы этих препаратов.

Дезипрамин: при одновременном приеме цинакальцета в дозе 90 мг 1 раз/сут с дезипрамином (трициклический антидепрессант, метаболизирующийся CYP2D6) в дозе 50 мг повышается уровень экспозиции дезипрамина в 3.6 раза (90% CI 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 фактор свертывания VII).

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

Мидазолам: одновременное применение цинакальцета в дозе 90 мг и перорального мидазолама в дозе 2 мг, субстрата CYP3A4 и CYP3A5, не влияет на фармакокинетику мидазолама. Эти данные указывают на то, что цинакальцет не влияет на фармакокинетику лекарственных средств, метаболизирующихся изоферментами CYP3A4 и CYP3A5, таких как некоторые иммунодепрессанты, включая циклоспорин и такролимус.

Специальные предупреждения

Применение во время беременности или лактации

Клинические данные о применении цинакальцета при беременности отсутствуют.

При беременности препарат ЦИНЕСЕТ® следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

До настоящего времени не изучена возможность выведения цинакальцета с грудным молоком. После тщательной оценки соотношения риск/польза, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема препарата ЦИНЕСЕТ®.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

У пациентов, получающих цинакальцет, регистрировались случаи головокружения и судорог, которые способны оказывать серьезное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Вторичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 30 мг один раз в день. Титрование дозы препарата ЦИНЕСЕТ® следует проводить каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг (один раз в сутки), при которой у пациентов, находящихся на диализе, достигается целевая концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) в диапазоне 150-300 пг/мл (15,9-31,8 пмоль/л), определяемая по уровню интактного паратиреоидного гормона (иПТГ). Определение уровня ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 часов после приема препарата ЦИНЕСЕТ®. Следует придерживаться современных рекомендаций.

Уровень ПТГ следует определять через 1-4 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата ЦИНЕСЕТ®. При приеме поддерживающей дозы, мониторинг уровня ПТГ должен проводиться примерно 1 раз в 1-3 месяца. Для определения уровня ПТГ можно использовать содержание интактного ПТГ (иПТГ) или биоинтактного ПТГ (биПТГ); терапия цинакальцетом не меняет соотношения между иПТГ и биПТГ.

Коррекция дозы в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови
 Перед приемом первой дозы препарата ЦИНЕСЕТ® необходимо убедиться, что скорректированная концентрация кальция в сыворотке крови находится на уровне нижней границы диапазона нормальных значений или выше. 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 т.ч. через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы цинакальцета. При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрации кальция в сыворотке крови должны оцениваться примерно 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, стероиды витамина 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	Снизить дозировку или отменить

мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии, несмотря на попытки повысить концентрацию кальция в сыворотке крови	препарат ЦИНЕСЕТ®
≤7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) или стойкие симптомы гипокальциемии и невозможность повышения дозировки витамина D	Следует прекратить прием препарата ЦИНЕСЕТ® до достижения концентрации кальция в сыворотке крови 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и/или разрешения симптомов гипокальциемии. Возобновление терапии препаратом ЦИНЕСЕТ® производится в дозе, сниженной на одну ступень.

Переход с этелкальцетида на цинакальцет

Переход с этелкальцетида на цинакальцет и соответствующий период вымывания у пациентов не изучались. Лечение препаратом ЦИНЕСЕТ® у пациентов, ранее получавших этелкальцетид, можно начинать только после проведения как минимум трех последовательных сеансов гемодиализа с измерением уровня сывороточного кальция. Перед назначением препарата ЦИНЕСЕТ® необходимо убедиться, что концентрация кальция в сыворотке крови находится в диапазоне нормальных значений.

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза препарата ЦИНЕСЕТ® для взрослых составляет 30 мг 2 раза/сут.

Титрование дозы следует проводить каждые 2-4 недели в следующей последовательности изменений дозировки: 30 мг 2 раза/сут, 60 мг 2 раза/сут, 90 мг 2 раза/сут и 90 мг 3-4 раза/сут по мере необходимости для снижения концентрации кальция в сыворотке крови до верхней границы нормы или ниже этого уровня. Максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг 4 раза/сут.

Определение концентрации кальция в сыворотке крови следует проводить через 1 неделю после начала терапии или коррекции дозы. При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрации кальция в сыворотке крови должны оцениваться каждые 2-3 месяца. По завершению 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 при приеме поддерживающей дозы, следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом ЦИНЕСЕТ®.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При лечении пациентов с печеночной недостаточностью начальную дозу

менять не требуется. С осторожностью назначать препарат пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени. Следует тщательно наблюдать за лечением во время титрования дозы и при длительной терапии.

Метод и путь введения

Для приема внутрь. Препарат ЦИНЕСЕТ® рекомендуется принимать во время еды или вскоре после приема пищи. Таблетки нужно принимать целиком, не разжевывая и не деля их.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

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 ЦИНЕСЕТ® может привести к гипокальциемии. В случае передозировки у пациентов следует мониторить концентрацию кальция, для своевременного выявления гипокальциемии. Следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Поскольку степень связывания цинакальцета с белками высокая, цинакальцет не выводится при гемодиализе, т.е. гемодиализ при передозировке не эффективен.

Обратитесь за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Согласно имеющимся данным у пациентов, получавших цинакальцет, 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.

Нежелательные реакции, связанные с применением цинакальцета, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$).

Очень часто

- тошнота, рвота.

Часто

- реакции гиперчувствительности
- анорексия, снижение аппетита
- судороги, головокружение, парестезия, головная боль
- гипотензия
- инфекция верхних дыхательных путей, одышка, кашель
- диспепсия, диарея, боли в животе, боли в эпигастрии, запор
- сыпь
- миалгия, мышечные спазмы, боль в спине

- астения
- гипокальциемия, гиперкалиемия, снижение уровня тестостерона.

Частота неизвестна

- ухудшение течения сердечной недостаточности, удлинение интервала QT и желудочковая аритмия на фоне гипокальциемии.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - цинакальцета гидрохлорид (эквивалентно цинакальцету) 33.06 мг (30.00 мг), 66.12 мг (60.00 мг) или 99.18 мг (90.00 мг);

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, микрокристаллическая целлюлоза РН 102, L- гидроксипропилцеллюлоза LH 11, кремния диоксид коллоидный безводный (Аэросил 200), кросповидон, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки Опадрай II зеленый 32F210000: НРМС 2910/Гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), макрогол/ПЭГ, FD&C синий №2/индигокармин AL 3 % - 5 % (E 132), FD&C желтый №6/сансет желтый FCF алюминиевый лак (E 110), FD&C желтый №5/тартазин алюминиевый лак (E 102).

Состав пленочной оболочки Опадрай Clear 03F190003: НРМС 2910/Гипромеллоза, макрогол/ПЭГ.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой от светло зеленого до зеленого цвета, с надписью «30», «60» или «90» на одной стороне.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток (для дозировки 30 мг) или по 7 таблеток (для дозировок 60 мг и 90 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 2 (для 14 таблеток) или 4 (для 7 таблеток) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Срок хранения

Срок годности 3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

по рецепту

Сведения о производителе

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.
Номер телефона: (+7 727) 399-50-50
Номер факса: (+7 727) 399-60-60
Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.
Номер телефона: (+7 727) 399-50-50
Номер факса: (+7 727) 399-60-60
Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.
Номер телефона: (+7 727) 399-50-50
Номер факса: (+7 727) 399-60-60
Адрес электронной почты nobel@nobel.kz