Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения

ЦИНЕСЕТ

(CINESET)

НД РБ

9396 -2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от «31» 05. 2021 № 632

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цинесет 30 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Цинесет 60 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Цинесет 30 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 30 мг цинакальцета (в виде цинакальцета гидрохлорида).
Цинесет 60 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 60 мг цинакальцета (в виде цинакальцета гидрохлорида).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Цинесет 30 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Зеленые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «30» на одной стороне.
Цинесет 60 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Зеленые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «60» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Вторичный гиперпаратиреоз
Взрослые
Лечение вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ) у пациентов с терминальной стадией болезни почек (ТСХПН), находящихся на поддерживающем гемодиализе.
Цинакальцет можно назначать в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты и / или витамин D в зависимости от обстоятельств.
Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз у взрослых
Снижение гиперкальциемии у пациентов с:

- карциномой паращитовидных желез;
- первичным ГПТ, для которого показана паратиреоидэктомия на основании уровня кальция в сыворотке крови (в соответствии с признанными схемами лечения), но по состоянию пациента паратиреоидэктомия клинически нецелесообразна или противопоказана.

4.2. Режим дозирования и способ применения

4.2.1. Режим дозирования

Вторичный гиперпаратиреоз
Взрослые и пожилые (> 65 лет)
Рекомендуемая начальная доза препарата Цинесет для взрослых составляет 30 мг один раз в день. Коррекцию дозы Цинесет следует проводить каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг (один раз в сутки), при которой у пациентов на диализе достигается целевая концентрация ПТГ в диапазоне 150-300 пг/мл (15.9-31.8 пмол/л), определяемая по концентрации интактного ПТГ (иПТГ). Определение концентраций ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 часов после приема препарата Цинесет. При оценке концентрации ПТГ следует придерживаться современных рекомендаций.
Определение концентрации ПТГ следует проводить через 1-4 недели после начала терапии или коррекции дозы препарата Цинесет. При приеме поддерживающей дозы, мониторинг концентрации ПТГ должен проводиться примерно раз в 1-3 месяца. Для определения

9396 - 2020

концентрации ПТГ можно использовать содержание иПТГ или биоинтактного ПТГ (биПТГ); терапия препаратом Цинесет не меняет соотношения между иПТГ и биПТГ.

Коррекция дозы в зависимости от уровня кальция в крови

Уровень кальция в сыворотке крови с поправкой на содержание альбумина (далее – «уровень кальция») следует измерять и контролировать, он должен находиться на уровне или ниже нижнего предела нормального диапазона до введения первой дозы Цинесета (см. Раздел 4.4). Нормальный диапазон кальция может отличаться в зависимости от методов, используемых местной лабораторией.

Измерение уровня кальция в сыворотке крови следует проводить в течение 1 недели после начала применения препарата Цинесет или изменения дозы. После определения поддерживающей дозы измерение уровня кальция в сыворотке крови следует производить приблизительно каждые 4 недели. В случае клинически значимого снижения концентрации альбумин-корригированного кальция в сыворотке крови ниже 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) и/или появления симптомов гипокальциемии, рекомендуется следующая тактика ведения:

ЗАРЕГИСТРИРОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Уровень кальция в сыворотке крови или клинические симптомы гипокальциемии	Рекомендации
<8,4 мг / дл (2,1 ммоль / л) и> 7,5 мг / дл (1,9 ммоль / л) или при наличии клинических симптомов гипокальциемии	Кальцийсодержащие фосфатные соединения, стеролы витамина D и / или коррекция уровня кальция в диализной жидкости могут использоваться для повышения уровня кальция в сыворотке крови в соответствии с клинической оценкой.
<8,4 мг / дл (2,1 ммоль / л) и> 7,5 мг / дл (1,9 ммоль / л) или стойкие симптомы гипокальциемии, несмотря на попытки повысить уровень кальция в сыворотке крови	Уменьшить дозу или прекратить применение цинакальцета.
≤ 7,5 мг / дл (1,9 ммоль / л) или стойкие симптомы гипокальциемии и невозможность повысить уровень витамина D	Прекратить прием цинакальцета, пока уровень кальция в сыворотке крови не достигнет уровня 8,0 мг / дл (2,0 ммоль / л) и / или не исчезнут симптомы гипокальциемии. Терапию следует восстановить, используя следующую самую низкую дозу цинакальцета.

Педиатрические пациенты

Цинесет таблетки не применяют для лечения у детей с вторичным гиперпаратиреозом, так как для данной лекарственной формы нет возможности обеспечить дозирование лекарственнного средства.

Применение у детей (для лечения вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ) от 3 лет и старше с терминальной стадией болезни почек, находящихся на поддерживающей диализной терапии, при которой вторичный ГПТ не адекватно контролируется стандартной терапией), когда назначенная доза не может быть обеспечена с помощью таблеток (дозы ниже 30мг), а также для пациентов, которые не могут проглотить таблетку не разжевывая, существует лекарственная форма другого производителя в виде гранул.

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пожилые (> 65 лет)

Рекомендуемая начальная доза препарата Цинесет для взрослых составляет 30 мг, кратность приема: два раза в сутки. Коррекцию дозы Цинесет следует проводить с шагом в 2-4 недели, увеличивая дозу препарата следующим образом: 30 мг два раза в сутки, 60 мг два раза в сутки, 90 мг два раза в сутки и 90 мг три или четыре 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 четыре раза в сутки.

Уровень кальция в сыворотке крови должна определяться через 1 неделю после начала терапии или после коррекции дозы препарата Цинесет. При достижении целевой концентрации ПТГ, сывороточные концентрации кальция должны оцениваться каждые 2–3 месяца. По завершении

периода коррекции до максимальной дозы, следует проводить периодический мониторинг уровня кальция в сыворотке крови; если клинически значимое снижение уровня кальция в сыворотке крови не достигается на поддерживающей дозе, следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом Цинесет (см. раздел 5.1).

Дети и подростки

Цинесет не показан к применению у детей и подростков в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности (см. раздел «Меры предосторожности»).

4.2.2. Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью не требуется коррекции начальной дозы. Препарат Цинесет следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степеней. Необходимо тщательное клиническое наблюдение пациента в период титрования дозы и при продолжении терапии (см. разделы 4.4, 5.2).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.2.3. Способ применения

Для приема внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не измельчать, не разжевывать и не делить. Препарат Цинесет 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).

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к активному компоненту или любым другим компонентам препарата, перечисленным в разделе «Состав».
- Гипокальциемия (см. раздел 4.4).
- Детский возраст.
- Пациенты, которые не могут проглотить таблетку не разжевывая.

4.4. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Уровень кальция в сыворотке крови

Не следует начинать лечение цинакальцетом у пациентов с уровнем кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже нижней границы нормального диапазона.

Поступали сообщения о явлениях, которые представляли угрозу для жизни, и о летальных случаях у взрослых и детей, получавших терапию цинакальцетом. Потенциальные проявления гипокальциемии включают парестезии, мышечные боли, спазмы, тетании и судороги. Снижение уровня кальция в сыворотке крови может привести к пролонгации интервала QT, что потенциально может вызвать желудочковую аритмию на фоне гипокальциемии. Случаи пролонгации интервала QT и желудочковой аритмии регистрировались у пациентов, получавших терапию цинакальцетом (см. Раздел «Побочные реакции»). Следует с осторожностью назначать пациентам с другими факторами риска пролонгации интервала QT, таким как пациенты с известным врожденным синдромом удлиненного интервала QT или пациенты, которые получают лекарственные средства, известные способностью вызывать пролонгацию интервала QT.

Поскольку цинакальцет снижает уровень кальция в сыворотке крови, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением относительно возникновения гипокальциемии (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Уровень кальция в сыворотке крови следует измерять в течение 1 недели после начала приема или корректировки дозы цинакальцета.

Взрослые

Лечение Цинесетом не должно начинаться у пациентов с уровнем кальция в сыворотке крови (скорректированным на альбумин) ниже нижнего предела нормального диапазона.

У пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП), получавших диализ, которым вводили цинакальцет, около 30% пациентов имели по меньшей мере одно значение кальция в сыворотке менее 7,5 мг / дл (1,9 ммоль / л).

Пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН)

Цинакальцет не показан для пациентов с ХПН не на диализе. Исследования показали, что у пациентов с ХПН, не получавших диализ, получавших цинакальцет, повышенный риск развития гипокальциемии (уровень кальция в сыворотке <8,4 мг/дл [2,1 ммоль/л]) по сравнению с пациентами с ХПН, получавшими цинакальцет на диализе, что может быть вызвано более низкими уровнями кальция в исходном состоянии и /или наличием остаточной функции почек.

Судороги

Сообщалось о возникновении судорог у пациентов, принимавших цинакальцет. Порог судорожной готовности может быть снижен при значительном уменьшении концентрации кальция в сыворотке крови. Поэтому у пациентов с судорожными расстройствами в анамнезе необходимо обеспечить тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови во время лечения препаратом Цинесет.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
от 30.12.2020 № 1396

Гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности

Сообщалось о случаях гипотензии и / или ухудшении сердечной недостаточности у пациентов с нарушенной сердечной функцией, при которых причинно-следственная связь с цинакальцетом не может быть полностью исключена и может быть опосредована снижением уровня кальция в сыворотке.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Следует с осторожностью назначать Цинесет пациентам, получающим любые другие лекарственные средства, которые, как известно, уменьшают содержание кальция в сыворотке. Тщательно контролируйте содержание кальция в сыворотке.

Пациентам, получающим Цинесет, не следует назначать этелкальцетид. Параллельное введение может привести к тяжелой гипокальциемии.

Общие меры предосторожности.

При хроническом подавлении концентрации ПТГ ниже концентрации, составляющей приблизительно 1.5 от верхней границы нормы по результатам анализа иПТГ, может развиться адинамическая костная болезнь. Если концентрация ПТГ снизится ниже рекомендуемого диапазона, пациентам, принимающим Цинесет, следует снизить дозу препарата 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 ТСПН и находящихся на диализе, показали, что концентрация свободного тестостерона снижалась в среднем на 31.3% у пациентов, принимающих препарат Цинесет, 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 препаратом Цинесет. 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 могут быть в 2-4 раза выше, необходим тщательный мониторинг во время лечения (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»).

Лактоза.

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом Lapp лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать препарат Цинесет.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Лекарственные препараты, которые могут снижать уровень кальция в сыворотке

Одновременное применение других лекарственных препаратов, которые, как известно, уменьшают кальций в сыворотке, и Цинесета, может привести к увеличению риска гипокальциемии. Пациентам, получающим Цинесет, не следует назначать этелкальцетид.

Влияние других лекарственных препаратов на цинакальцет

Цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием 200 мг кетоконазола два раза в день (ингибитор CYP3A4) приводил к повышению концентраций цинакальцета примерно в 2 раза. При необходимости одновременного приема ингибиторов (например, кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индукторов (например, рифампицин) CYP3A4, может потребоваться коррекция дозы или отмена препарата Цинесет (см. раздел «Особые указания»).

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 пациент начинает или прекращает курение, или начинает или прекращает одновременный прием ингибиторов CYP1A2.

СОГЛАСОВАНО
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Кальция карбонат: Одновременное применение кальция карбоната (однократная доза 1500 мг) не изменяло фармакокинетику цинакальцета.

Севеламер: Одновременное применение севеламера (2400 мг три раза в день) не оказывало влияния на фармакокинетику цинакальцета.

Пантопразол: Одновременное применение пантопразола (80 мг один раз в день) не изменяло фармакокинетику цинакальцета.

Влияние цинакальцета на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом P450 2D6 (CYP2D6): Цинакальцет является ингибитором CYP2D6. Сочетанное применение цинакальцета и препаратов с узким терапевтическим диапазоном, преимущественно метаболизирующихся изоферментом CYP2D6 (например, флекаинид, пропафенон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин) может потребовать адекватной коррекции дозы этих лекарственных препаратов (см. раздел «Меры предосторожности»).

Дезипрамин: Одновременный прием дозы 90 мг цинакальцета один раз в день 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: Множественные дозы 50 мг цинакальцета увеличивали AUC 30 мг декстрометорфана (метаболизированного в основном CYP2D6) в 11 раз в экстенсивных метаболитах CYP2D6.

Варфарин: Многократный 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 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.

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, роды 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 зародышей у крыс при использовании токсических доз у беременных самок. Препарат Цинесет не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью: До настоящего времени не изучена возможность выведения цинакальцета в грудное молоко. Цинакальцет выводится в грудное молоко кормящих крыс, при этом отмечается высокое соотношение концентраций в молоке к концентрациям в плазме. После тщательной оценки соотношения риск/польза, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема препарата Цинесет.

Фертильность: Клинические данные по влиянию цинакальцета на фертильность отсутствуют. В экспериментах на животных изменения фертильности не установлено.

4.7. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Пациенты сообщали о головокружении и судорогах, которые могут оказать значительное влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.8. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

а) 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.

б) Табличный перечень побочных реакций

Далее перечислены нежелательные реакции, которые по результатам анализа причинно-следственной связи на основе убедительных доказательств были расценены, как возможно связанные с терапией цинакальцетом в плацебо-контролируемых исследованиях и несравнительных исследованиях: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); иногда (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000).

Частота побочных реакций из контролируемых клинических исследований и постмаркетингового опыта применения:

Класс системы органов по MedRA	Частота	Побочная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто**	Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Анорексия
	Часто	Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Судороги*
	Часто	Беспокойство
	Часто	Парестезии
	Часто	Головная боль
Нарушения со стороны сердца	Не известно**	Ухудшение течения сердечной недостаточности*
	Не известно**	Удлинение интервала QT и желудочковая аритмия, вторичная по отношению к гипокальциемии*
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Инфекции верхних дыхательных путей
	Часто	Диспноэ
	Часто	Кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Очень часто	Рвота

03 06 2020

	Часто	Диспепсия
	Часто	Диарея
	Часто	Боль в животе
	Часто	Боль в верхней части живота
	Часто	Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Миалгия
	Часто	Мышечный спазм
	Часто	Боль в спине
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
Исследования	Часто	Гипокальциемия*
	Часто	Гиперкалиемия
	Часто	Снижение уровня тестостерона*
* см. раздел «Меры предосторожности» ** см. подраздел с)		

ОДОБРЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

с) Описание избранных побочных реакций

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек и крапивница, были выявлены во время постмаркетингового использования цинакальцета. Частота отдельных предпочтительных условий, включая ангионевротический отек и крапивницу, не может быть оценена по имеющимся данным.

Гипотензия и / или ухудшение течения сердечной недостаточности

Сообщалось о необычных случаях гипотензии и / или ухудшении течения сердечной недостаточности у пациентов, получавших лечение цинакальцетом, с нарушенной сердечной функцией в постмаркетинговом наблюдении за безопасностью, частоты которых не могут быть оценены по имеющимся данным.

Пролонгация QT и желудочковая аритмия, вторичная по отношению к гипокальциемии

Пролонгация QT и желудочковая аритмия, вторичная по отношению к гипокальциемии, были выявлены во время постмаркетингового использования цинакальцета, частоты которых не могут быть оценены по имеющимся данным.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 и неэффективности лекарственных препаратов.

4.9. ПЕРЕДОЗИРОВКА

Дозы препарата до 300 мг (один раз в день), безопасны для больных находящихся на диализе, и не вызывали побочных реакций. Ежедневная доза 3,9 мг/кг была предписана педиатрическим пациентам, находящимся на диализе, в клиническом исследовании с последующей умеренной болью в животе, тошнотой и рвотой.

Передозировка цинакальцета может привести к гипокальциемии. В случае передозировки пациентам следует следить за признаками и симптомами гипокальциемии, а лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Поскольку степень связывания цинакальцета с белками высокая, цинакальцет не выводится при гемодиализе, то есть гемодиализ при передозировке не эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Гормоны для лечения заболеваний паращитовидной железы. Антипаратиреоидные гормоны. Прочие антипаратиреоидные препараты. Код АТХ: H05BX01.

Механизм действия

Кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток паращитовидной железы, являются основными регуляторами секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Цинакальцет обладает кальцимиметическим действием, непосредственно снижающим 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь

5.2.1. Абсорбция

После перорального приема максимальная концентрация цинакальцета в плазме крови достигается примерно через 2-6 часов. Абсолютная биодоступность цинакальцета при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно 20-25%. При приеме цинакальцета вместе с пищей, биодоступность цинакальцета 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 всасывания, вероятно, вследствие плохой растворимости.

5.2.2 Распределение

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

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

Фармакокинетические параметры цинакальцета не изменяются со временем.

5.2.3 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 ингибитором CYP2D6, однако, при концентрациях, достигавшихся в клинических условиях, цинакальцет не подавляет активности других ферментов CYP, в том числе CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, и также не является индуктором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

5.2.4 Элиминация

После введения здоровым добровольцам 75 мг меченой радиоизотопным методом дозы, цинакальцет подвергался быстрому и значительному окислительному метаболизму с последующей конъюгацией. Выведение радионуклидов происходило в основном в результате выведения метаболитов почками. Примерно 80% вводимой дозы обнаруживалось в моче и 15% в фекалиях.

5.2.5 Линейность (нелинейность)

Увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и Cmax цинакальцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования от 30 до 180 мг один раз в день.

5.2.6 Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Вскоре после введения цинакальцета концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) начинает понижаться; при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 часов после введения, что соответствует максимальной концентрации цинакальцета (Cmax). После этого концентрация цинакальцета начинает снижаться, а концентрация ПТГ увеличивается в течение 12 часов после введения дозы, и затем супрессия ПТГ остается примерно на одном и том же

уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования один раз в день. Концентрация ПТГ в клинических исследованиях цинакальцета измерялась в конце интервала дозирования.

5.2.7 Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. В фармакокинетике цинакальцета не отмечено клинически значимых различий, связанных с возрастом больных.

Почечная недостаточность. Фармакокинетический профиль цинакальцета у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степеней, и при гемодиализе или перитонеальном диализе, сопоставим с фармакокинетическим профилем препарата у здоровых добровольцев.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь

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 два 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, удлиняется соответственно на 33% и 70%. Печеночная недостаточность не влияет на степень связывания цинакальцета с белками. Поскольку подбор доз проводится индивидуально на основании параметров эффективности и безопасности, для пациентов с печеночной недостаточностью, не требуется проводить дополнительной коррекции 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.

Педиатрические пациенты. Фармакокинетика цинакальцета была изучена у 12 детей (6-17 лет) с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на диализе, после однократного перорального приема 15 мг. Средние значения AUC и Cmax (23.5 (диапазон от 7.22 до 77.2) нг*час/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 после однократного перорального приема 30 мг препарата (33.6 (диапазон от 4.75 до 66.9) нг*час/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.

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе доклинических исследований не было выявлено ни генотоксического, ни канцерогенного потенциала цинакальцета. Безопасный диапазон, по данным токсикологических исследований, 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 клинических исследований, где проводился мониторинг в отношении образования катаракты. Известно, что у грызунов катаракта может возникать как следствие гипокальциемии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Цинесет 30 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка содержит:

активное вещество: цинакальцет 30 мг (в виде цинакальцета гидрохлорида);

9396 -2020

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, микрокристаллическая целюллоза pH 102, L-гидроксипропилцелюллоза-LH 11, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;
Состав материала пленочной оболочки №65 (Опадрай II зеленый 32F210000): гидроксипропилметилцелюллоза 2910, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол, Индигокармин алюминиевый лак, Тартразин (Е102) алюминиевый лак, Закатный желтый (Е110) FCF алюминиевый лак;
Состав материала пленочной оболочки №66 (Опадрай прозрачный 03F190003): гидроксипропилметилцелюллоза 2910, макрогол.

Цинесет 60 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка содержит:
активное вещество: цинакальцет 60 мг (в виде цинакальцета гидрохлорида);
вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, микрокристаллическая целюллоза pH 102, L-гидроксипропилцелюллоза-LH 11, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;
Состав материала пленочной оболочки №65 (Опадрай II зеленый 32F210000): гидроксипропилметилцелюллоза 2910, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол, Индигокармин алюминиевый лак, Тартразин (Е102) алюминиевый лак, Закатный желтый (Е110) FCF алюминиевый лак;
Состав материала пленочной оболочки №66 (Опадрай прозрачный 03F190003): гидроксипропилметилцелюллоза 2910, макрогол.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

6.2. Несовместимость
Не применимо.
6.3. Срок годности
2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.
6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре ниже 25°С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.
6.5. Характер и содержание первичной упаковки
ЦИНЕСЕТ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг: по 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистер из ПВХ-ПВДХ-аклар-ПВХ/алюминия. 2 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.
6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Нет особых требований к утилизации.
6.7. Условия отпуска из аптек
По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турецкая Республика
Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Стамбул, квартал Сарай, ул. Доктора Аднана Бююкдениза, 14, р-н Умрание
Номер телефона: +90(216)6336000
Номер факса: +90(216)6336001
Адрес электронной почты: bizeulasin@nobel.com.tr

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Республика Беларусь
Представительство АО «Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш.» в РБ, 220076, г. Минск, ул. Парниковая, 57А
Номер телефона: +375(17)3031599
Номер факса: +375(17)3031599
Адрес электронной почты: nobel@nobel.by

НД РБ

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ 9396 -2020

СОГЛАСОВАНО
Министерство здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ, РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА