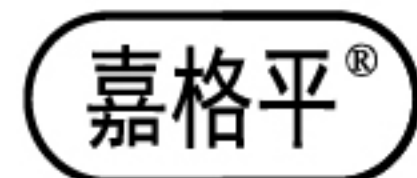
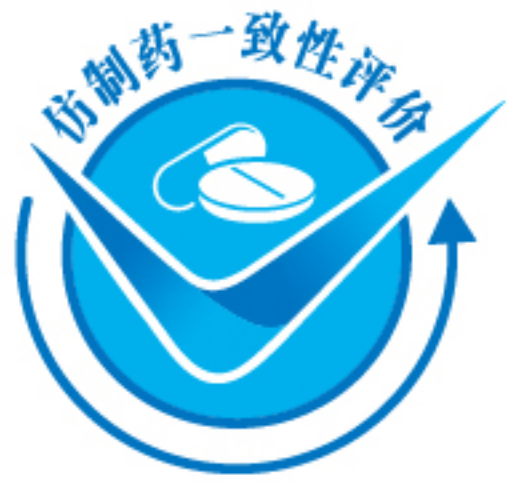


核准日期：2020年04月14日
修改日期：2022年12月01日



盐酸西那卡塞片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

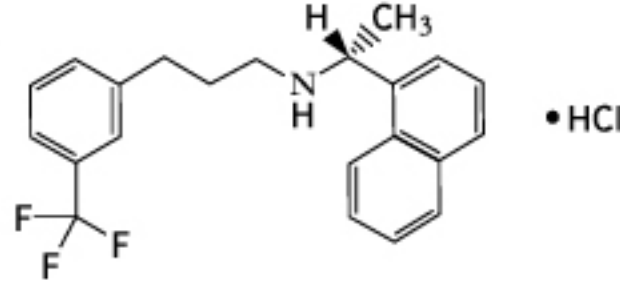


【药品名称】

通用名称：盐酸西那卡塞片
英文名称：Cinacalcet Hydrochloride Tablets
汉语拼音：Yansuan Xinakasai Pian

【成份】

本品主要成份为盐酸西那卡塞。
化学名称：N-[(1R)-1-(1-萘基)乙基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺盐酸盐
化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₂F₃N · HCl
分子量：393.87

【性状】

本品为淡绿色至淡黄绿色薄膜衣片，除去包衣后显白色至微黄色。

【适应症】

本品用于治疗慢性肾脏病(CKD)维持性透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进症。

【规格】 25mg(以C₂₂H₂₂F₃N计)

【用法用量】

本品应口服，初始剂量为成人25mg，每日1次。药品应随餐服用，或餐后立即服用。药品需整片吞服，不建议切分后服用。
在充分观察患者的全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)及血清钙浓度、血清磷浓度的基础上，可逐渐将剂量由25mg递增至75mg每日1次，如甲状旁腺功能亢进仍未能得到纠正，每日可给予最大剂量为100mg。增量时，增量调整幅度为每次25mg，增量调整间隔不少于3周。

【不良反应】

据国外文献报道：

在日本完成的临床试验结果表明，在 573 例患者中，发现 393 例 (68.6%) 不良反应（包括临床检查值异常）。其中主要的不良反应为恶心呕吐 124 例 (21.6%)、胃部不适 107 例 (18.7%)、食欲不振 56 例 (9.8%)、腹胀 34 例 (5.9%) 等消化系统症状，低钙血症（血清钙降低）84 例 (14.7%)、QT 间期延长 33 例 (5.8%)。

1. 严重不良反应

(1) 低钙血症(血清钙降低)(13.7%)

由于发生低钙血症时会导致QT间期延长、麻痹、肌肉痉挛、情绪低落、心律不齐、血压下降、癫痫等临床症状，因此需在本品的给药初期阶段及剂量调整阶段每周测定1次血清钙浓度，在维持期至少每2周测定1次血清钙浓度。出现低钙血症等状况时，应立即检测血清钙浓度，并酌情使用钙剂或维生素D制剂。且根据情况可减少给药剂量或停用本品(参照《用法用量方面的注意事项》)。

(2) QT间期延长(5.3%)

如出现QT间期延长，应检测血清钙浓度，考虑使用钙剂及维生素D制剂。且根据情况可减少给药剂量或停用本品。

(3) 消化道出血、消化道溃疡(发生率不明)

需密切观察如出现消化道出血、消化道溃疡等症状时，应立即停用本品并采取适当措施。

(4) 意识水平降低(0.2%)、短暂性意识丧失(0.2%)

如出现意识水平降低、短暂性意识丧失等情况时，应立即停用本品并采取适当措施。

(5) 猝死(0.3%)

在服用本品的病例报告中有原因不明的猝死。

2. 其他不良反应

出现以下症状时应采取减量或停药等适当措施。

*发生率不明

不良反应的发生率 (%)			
	5%以上	1~5%	1%以下或发生率不明
消化系统	恶心呕吐 (25.1%)、胃部不适 (17.1%)、食欲不振、腹胀	上腹痛、腹部疼痛、腹部不适、腹泻、便秘、胃溃疡、胃炎及十二指肠炎、返流性食道炎、消化不良、胃肠功能异常	胃溃疡、口腔炎、胃肠炎、便潜血、痔疮、上腹部不适、裂孔疝
循环系统		血压升高、心律不齐	血压下降、心肌梗死、心肌缺血、室性期前收缩、室上性期前收缩、心房纤颤、心悸、心动过速、心衰恶化*
精神及神经		麻痹、头晕、头痛、幻觉、失眠	感觉异常*、脑血管意外*
肌肉骨骼		肌肉痉挛、四肢疼痛	关节痛、肌肉疼痛、僵硬、非动力性骨病*
代谢			血清磷酸肌酸激酶同工酶(CK (CPK))升高、血清乳酸脱氢酶(LDH)升高、血糖升高、高血脂、脱水、总胆固醇升高
感觉器官		味觉异常	
肝脏		碱性磷酸酶(ALP)升高	肝功能异常(谷草转氨酶AST(GOT)、谷丙转氨酶ALT(GPT)升高、胆红素升高*、血清γ-谷氨酰转肽酶(γ-GTP)升高*)
眼睛			结膜出血、眼部干燥
皮肤		瘙痒	皮疹、脱发、皮下出血
内分泌			甲状腺肿大
血液		贫血	血小板减少
其他		倦怠感、浮肿	情绪低落、乏力、胸部不适、口渴、体重减轻、造瘘闭塞、胸部疼痛、发热、勃起功能障碍

【禁忌】

对本品及其中成分过敏者禁用。

【注意事项】

1. 以下患者慎用本品：

- (1)低钙血症患者(可能会导致低钙血症的恶化)。
- (2)有癫痫发作风险或有癫痫既往史的患者(有报道在国外临床试验中，在有癫痫既往病史患者中可见癫痫发作的病例)。
- (3)肝功能异常患者(本品通过肝脏代谢，因此肝功能异常患者的药物暴露量会增加)。
- (4)消化道出血或有消化道溃疡既往史的患者(有症状恶化或复发的可能)。

2. 重要注意事项

(1)在使用本品治疗期间应定期测量血清钙值，密切注意避免低钙血症。在发生低钙血症或有可能发生低钙血症时，应在考虑减少本品的使用剂量的同时，酌情使用钙剂或维生素D制剂。在本品使用过程中如中止钙剂或维生素D制剂的使用，须注意低钙血症的发生。作为可能与低钙血症相关的症状，在本品的临床试验中有QT间期延长、麻痹、肌肉痉挛、心情不佳、心律不齐、血压下降及癫痫等的报告。

(2)在本品给药初期阶段及剂量调整阶段应密切观察患者的症状，注意不良反应等的发生。

3. 用法用量方面注意事项

- (1)本品具有降低血钙浓度的作用，因此应在确定患者无血清钙降低（通常为9.0mg/dL以上）后再开始使用。
- (2)在本品的给药初期阶段及剂量调整阶段需至少每周测定1次，维持期至少每2周测定1次血清钙浓度。血清钙浓度低于8.4mg/dL时，应采取如下措施：

血清钙值	措施			
	本品给药调整方式	处理措施	检查	增量或重新给药
在8.4mg/dL~7.5mg/dL之间	原则上不增量（可视情况减量）	考虑使用钙制剂或维生素D制剂。	每周至少测定1次血清钙，建议实施心电图检查。	增量时，需确定血清钙恢复至8.4mg/dL以上才可增量。
低于7.5mg/dL	立即停药			重新开始给药时，需确定血清钙恢复至8.4mg/dL以上，并从停药前剂量或更低剂量开始给药。

为了正确判断本品的有效性及安全性，建议在服药前检查血清钙。

当存在低白蛋白血症（血清白蛋白值低于4.0g/dL）时，推荐采用校正血清钙作为观察指标。

校正钙浓度的计算方法：

校正钙浓度 (mg/dL) = 血清钙 (mg/dL) - 血清白蛋白 (g/dL) + 4.0

(3)为了将iPTH维持在管理目标值，需定期测定iPTH水平。在本品的给药初期阶段及剂量调整阶段（目标为开始给药后约3个月），每两周测定1次iPTH浓度，iPTH水平基本稳定后，每月测定1次。为了正确判断本品的有效性及安全性，建议在服药前测定iPTH。

4. 其他注意事项

(1)有国外文献报道，在国外临床试验中，与透析中的患者相比，透析诱导前伴有继发性甲状旁腺功能亢进症的慢性肾功能不全患者使用本品后，更容易发生低钙血症（血清钙浓度低于8.4mg/dL），且在透析诱导前使用本品的适应症未获得批准。

(2)有国外文献报道，在国外由于服用本品导致iPTH过度下降，从而出现了非动力性骨病。

(3)有国外文献报道，在国外由于用药后导致iPTH急剧下降，出现了伴有低钙血症和低磷血症的饥饿骨骼综合症（hungry bone syndrome）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1.不推荐孕妇及可能怀孕的妇女使用本品，不得已使用时，只有在判定治疗利益大于危险性时方可给药[对孕妇用药的安全性尚未确立。在动物实验（大鼠及兔）中观察到母体动物出现低钙血症、体重增加抑制及摄食量减少、胎儿体重减轻的症状，且在动物实验（大鼠及兔）中有报道指出药物可以通过胎盘]。妊娠等级C级。

2.哺乳期妇女应尽量避免使用本品，不得已使用时，应终止哺乳[有报告指出在动物实验（大鼠）中药物会分泌到乳汁中，且观察到药物对哺乳期新生儿体重增加抑制作用]。

【儿童用药】

对低出生体重儿，新生儿，婴幼儿及儿童用药的安全性尚未确立（无使用经验）。

【老年用药】

由于65岁以上患者较65岁以下患者其不良反应（特别是QT间期延长）的发生率呈增高的趋势，因此发现不良反应时，应及时减少剂量或及时停药。

【药物相互作用】

1. 合并用药注意事项

药物名称	临床症状, 措施方法	机制/危险因素
唑类抗真菌药 伊曲康唑等 大环内酯类抗生素 红霉素 克拉霉素等 盐酸胺碘酮 葡萄柚汁	可能导致本品的血药浓度升高、作用增强。本品与酮康唑合并使用时, 药物的AUC会增加近2倍。	本品的代谢主要与CYP3A4有关, 因此它与CYP3A4抑制剂合并使用时, 本品的代谢有可能被抑制, 从而导致血药浓度升高。
三环类抗抑郁药 盐酸阿米替林 盐酸丙咪嗪等 丁酰苯类抗精神病药 氟哌啶醇等 盐酸氟卡尼 硫酸长春碱	这些药物的血药浓度有可能升高。本品与氢溴酸右美沙芬合并使用时, 右美沙芬的AUC会增加近11倍。	由于本品对CYP2D6的抑制作用, 会阻碍左侧所列药物(均通过CYP2D6途径代谢)的代谢, 从而导致其血药浓度的升高。
降钙素 双膦酸盐类骨吸收抑制剂 帕米膦酸钠 阿仑膦酸钠水合物 英卡膦酸二钠水合物等 肾上腺皮质激素 可的松 泼尼松龙 地塞米松等	血清钙值可能下降	本品降低血钙浓度的作用有可能被增强。
洋地黄毒甙 地西洋等	有可能影响本品血药浓度	由于血浆蛋白结合率较高(参照【药代动力学】)

2. 药物相互作用

国外健康成人的研究表明, 影响胃部pH值的药物(如碳酸钙等)对本品药代动力学没有影响。有关磷吸附剂(盐酸司维拉姆)的临床研究表明盐酸司维拉姆对本品的药代动力学没有影响。另外, 在国外以健康成人作为对象, 研究了本品对华法林的药代动力学及药效学的影响, 结果表明, 本品对R-及S-华法林的药代动力学和药效学(凝血酶原时间以及凝血因子VII的活性)不造成影响。

【药物过量】

本品药物过量时可导致低钙血症。怀疑或明确药物过量时应观察低钙血症的征兆及症状, 在发生或可能发生低钙血症时, 应考虑静脉补充钙剂。由于本品蛋白结合率较高, 因此血液透析不能成为药物过量时的有效处理措施。

【药理毒理】

药理作用

盐酸西那卡塞作用于甲状旁腺细胞表面存在的钙受体, 进而抑制甲状旁腺素(PTH)的分泌而降低血清PTH浓度。

毒理研究

重复给药毒性

动物重复给药毒性试验中, 均出现了与盐酸西那卡塞药理作用相关的血浆钙离子(Ca^{2+})浓度降低。

大鼠重复给药26周试验: 5mg/kg组病理组织学检查可见盲肠粘膜增生, 无毒性反应剂量 < 5mg/kg。

犬重复给药4周试验: 盐酸西那卡塞给药剂量为5、50、100mg/kg。中高剂量组可见呕吐、尿量增加及尿中电解质浓度变化; 高剂量组可见自发运动减少、震颤及红细胞数降低。该试验无毒性反应剂量为5mg/kg。

猴重复给药毒性试验: 13周试验: 盐酸西那卡塞50、100mg/kg组可见摄食量减少引起的体重增加的抑制、呕吐和稀便或水样便; 100mg/kg以上剂量组可见QT及QTc间期的延长、血液学值的变化(Hb及Ht值的降低、PT及APTT的延长)及血液生化值的变化(AST、ALT及TG升高), 该试验的无毒性反应剂量为5mg/kg。52周试验: 盐酸西那卡塞50、100mg/kg组可见摄食量减少引起的体重增加的抑制、呕吐和稀便或水样便; 50mg/kg组可见红细胞的降低, ALT、AST及TG升高。所有盐酸西那卡塞给药组雄性动物睾丸激素浓度均下降, 但未见与睾丸激素浓度下降有关的睾丸及副生殖器病理变化。该试验的无毒性反应剂量为5mg/kg。

遗传毒性

盐酸西那卡塞Ames试验、哺乳动物细胞基因突变试验及染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

盐酸西那卡塞对母体大鼠的生育力及早期胚胎发育未见明显影响。妊娠母体动物经口给予盐酸西那卡塞, 大鼠(15mg/kg以上)和兔(12mg/kg以上)可见体重增加减少, 25mg/kg以上出现罗音。兔在200mg/kg时出现粪便减少、呼吸困难、罗音及死亡。大鼠及兔胚胎-胎仔发育毒性试验中, 25mg/kg以上组均出现胎仔体重减轻, 未见致畸性。15mg/kg以上组大鼠子代(F1)在哺乳期出现体重增加减少。对母体动物及F2代未见影响。

盐酸西那卡塞可从母体转移到胎儿。

致癌性

进行了小鼠及大鼠104周致癌试验, 未见致癌性。大鼠可见甲状腺滤泡细胞(C细胞)腺瘤发生率降低, 雄性较明显。小鼠中可见睾丸血管及肾脏肾小管中矿物质沉着, 大鼠中可见心脏、肾脏、肺、坐骨神经、附睾及睾丸血管及脊髓脊膜细胞、胃肌层中矿物质沉着。

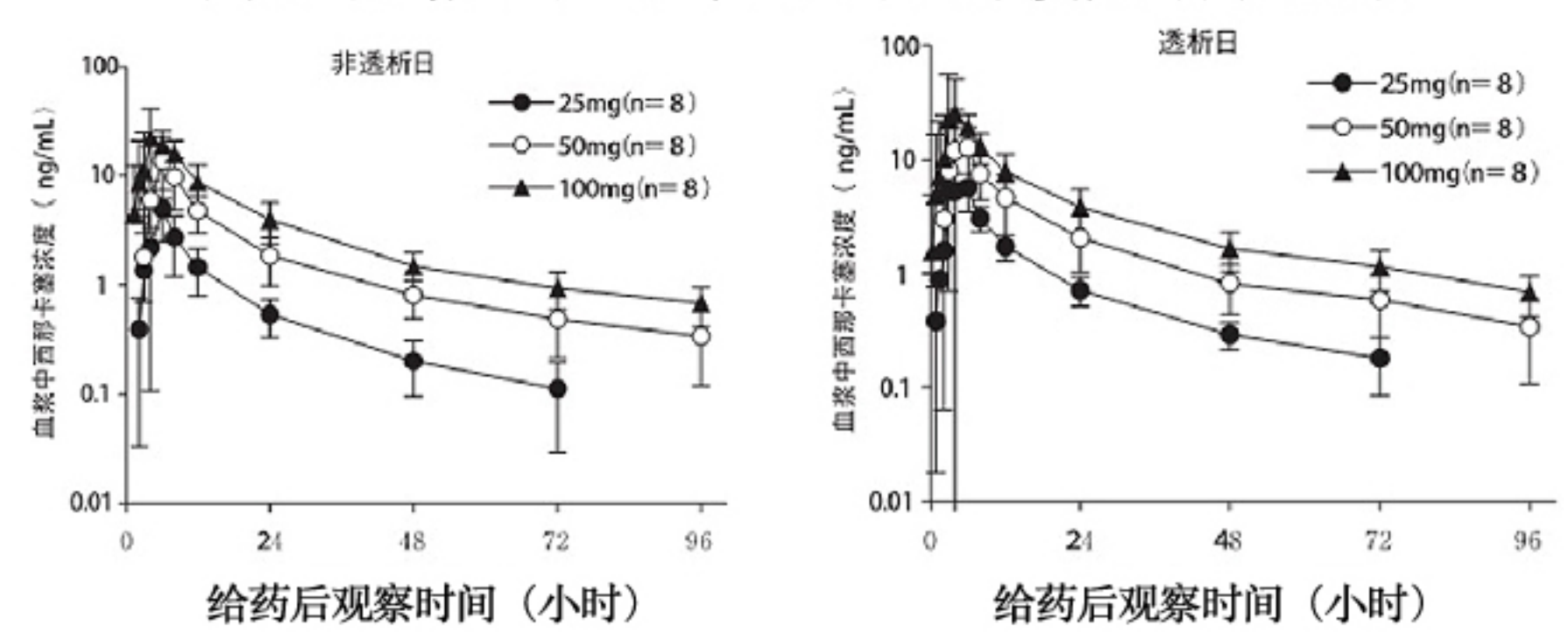
【药代动力学】

据国外文献报道:

1. 单次口服给药时的血药浓度

血液透析患者(日本透析患者)空腹单次口服给予本品25、50及100mg时, 非透析日及透析日的血浆中西那卡塞浓度随剂量的增加而升高, 呈二相性消除。药代动力学参数如下表所示, 透析未对其造成影响。

单次口服给药时血浆中西那卡塞浓度随时间的变化



对血液透析患者单次给予盐酸西那卡塞时的药代动力学参数

给药量 (mg)	药代动力学参数	非透析日	透析日
25	C_{max} (ng/mL)	5.16 ± 2.34	9.92 ± 6.64
	t_{max} (hr)	5.6 ± 1.1	4.8 ± 1.4
	AUC(ng·hr/mL)	57.6 ± 25.1	85.4 ± 26.0
	$t_{1/2}$ (hr)	28.45 ± 14.24	32.94 ± 14.52
50	C_{max} (ng/mL)	17.89 ± 10.00	20.71 ± 13.71
	t_{max} (hr)	6.0 ± 1.1	4.6 ± 1.6
	AUC(ng·hr/mL)	207.1 ± 91.8	218.6 ± 99.6
100	$t_{1/2}$ (hr)	38.58 ± 20.19	33.96 ± 10.23
	C_{max} (ng/mL)	26.92 ± 15.80	36.70 ± 26.09
	AUC(ng·hr/mL)	383.3 ± 126.5	408.4 ± 125.8
	$t_{1/2}$ (hr)	38.47 ± 8.62	40.12 ± 7.50

C_{max} 、 t_{max} n=8, 其他n=7

平均值±标准偏差

2. 多次口服给药时的血药浓度

以血液透析患者(日本透析患者)为对象, 研究多次给药时血浆西那卡塞浓度的变化, 该研究最长随访时间为53周。未发现多次用药后患者血浆西那卡塞谷浓度值出现波动, 证实多次给药后血浆中西那卡塞浓度达到了稳定状态。

3. 饮食的影响

研究了以健康成人(日本人)为对象、单次口服给予本品50mg时饮食对本品的药代动力学的影响。由于空腹及餐后给药时的药代动力学参数基本呈现同样的数值, 因此, 认为饮食对该药物药代动力学的影响很小。

4. 血浆蛋白结合率

健康成人(日本人)体外药物试验数据显示, 西那卡塞(25~100ng/mL)的血浆蛋白结合率较高, 男性为96.67%~97.67%, 女性为94.33%~97.67%, 男女间无差异。此外, 单次口服给予盐酸西那卡塞后, 肝功能正常者及肝功能异常患者(非日本人)药物血浆蛋白结合率为94.7%~97.1%; 肾功能正常者及肾功能异常患者(非日本人)的药物血浆蛋白结合率为92.7%~95.1%, 数值基本相同。这表明西那卡塞主要与白蛋白结合, 且与白蛋白上的结合位点site II具有较高结合性。

5. 代谢

以健康成人(非日本人)为对象, 单次口服 ^{14}C 标记的药物75mg, 观察结果表明西那卡塞通过N-脱烷基化或萘环的氧化而被迅速代谢。

6. 排泄

以健康成人(日本人)的药代动力学研究表明, 药物原型在尿液中的排泄率非常低, 多次给药对药物从尿液中的排泄率无影响。以健康成人(非日本人)为对象, 单次口服 ^{14}C 标记的药物75mg, 结果表明本品主要以代谢产物的形式从尿液中排泄。

【贮藏】 密闭保存。

【包装】 铝塑包装, 10片/板 × 1板/盒。

【有效期】 36个月

【执行标准】 YBH01132020

【批准文号】 国药准字H20203165

【药品上市许可持有人】

持有人名称: 江苏嘉逸医药有限公司

持有人地址: 南通经济技术开发区通旺路29号

邮政编码: 226017

电话号码: 0513-55093859

传真号码: 0513-55093859-8010

【生产企业】

企业名称: 江苏嘉逸医药有限公司

生产地址: 南通经济技术开发区通旺路29号

邮政编码: 226017

电话号码: 0513-55093859

传真号码: 0513-55093859-8010