

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЦИНАКАЛЬЦЕТ-ВІСТА

### CINACALCET-VISTA

#### **Склад:**

*діюча речовина:* цинакальцет;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 30 мг цинакальцету, що еквівалентно 33,06 мг цинакальцету гідрохлориду, або 60 мг цинакальцету, що еквівалентно 66,12 мг цинакальцету гідрохлориду, або 90 мг цинакальцету, що еквівалентно 99,18 мг цинакальцету гідрохлориду;

*допоміжні речовини:* крохмаль прежелатинізований, кросповідон (внутрішньогранулярний), повідон, целюлоза мікрोकристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*оболонка:* полівініловий спирт частково гідролізований, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, індигокармін алюмінієвий лак FD&C Blue#2 (E 132), заліза оксид жовтий (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

30 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зеленого кольору, з гравіюванням «C9CC» з одного боку та «30» з іншого;

60 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зеленого кольору, з гравіюванням «C9CC» з одного боку та «60» з іншого;

90 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зеленого кольору, з гравіюванням «C9CC» з одного боку та «90» з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати, що регулюють обмін кальцію. Інші антипаратиреодні засоби. Цинакальцет. Код АТХ N05B X01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

### Механізм дії.

Кальційчутливі рецептори, що знаходяться на поверхні головних клітин паращитовидної залози, є основними регуляторами секреції паратиреоїдного гормону (ПТГ). Цинакальцет чинить кальційміметичну дію, що безпосередньо знижує рівень ПТГ, підвищуючи чутливість кальційчутливого рецептора до рівня позаклітинного кальцію. Зниження рівня ПТГ супроводжується зниженням вмісту кальцію в сироватці крові. Зниження рівня ПТГ корелює з концентрацією цинакальцету. Після досягнення стабільної фази концентрація кальцію в сироватці крові залишається на постійному рівні протягом усього інтервалу між прийомами лікарського засобу.

### Фармакокінетика.

#### Абсорбція.

Після перорального прийому максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) цинакальцету в плазмі крові досягається приблизно через 2–6 годин. Абсолютна біодоступність цинакальцету при прийомі натще, встановлена на підставі порівняння результатів різних досліджень, становила приблизно 20–25 %. Прийом цинакальцету разом із їжею збільшував його біодоступність приблизно на 50–80 %. Подібне підвищення концентрації цинакальцету в плазмі крові спостерігалось незалежно від вмісту жиру в їжі.

Під час введення доз понад 200 мг поглинання було насиченим, ймовірно, через низьку розчинність.

#### Розподіл.

Відзначається високий об'єм розподілу (приблизно 1000 л), що вказує на широкий розподіл. Цинакальцет приблизно на 97 % зв'язується з білками плазми крові і розподіляється на мінімальному рівні в еритроцитах.

Після поглинання зниження концентрації цинакальцету відбувається в два етапи; початковий період напіввиведення становить приблизно 6 годин, остаточний період напіввиведення становить від 30 до 40 годин. Рівень цинакальцету в стані рівноваги досягається протягом 7 днів з мінімальною кумуляцією. Фармакокінетичні властивості цинакальцету не змінюються в динаміці.

#### Метаболізм.

Цинакальцет метаболізується численними ферментами, переважно CYP3A4 і CYP1A2 (роль CYP1A2 не була підтверджена клінічними методами). Основні циркулюючі метаболіти неактивні. Згідно з даними досліджень *in vitro*, цинакальцет є потужним інгібітором CYP2D6, однак при концентраціях, що досягалися в клінічних умовах, цинакальцет не є інгібітором інших ферментів CYP, у т. ч. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4, і також не є індуктором CYP1A2, CYP2C19 і CYP3A4.

#### Виведення.

Після введення здоровим добровольцям дози 75 мг, міченої радіоізотопним методом, цинакальцет зазнавав швидкого і значного окиснювального метаболізму з подальшою кон'югацією. Виведення радіоактивності відбувалося в основному в результаті виведення метаболітів нирками. Приблизно 80 % введеної дози виявлялося в сечі і 15 % – у фекаліях.

#### Лінійність/нелінійність.

Збільшення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) і  $C_{max}$  відбувається практично лінійно в діапазоні доз від 30 мг до 180 мг при прийомі 1 раз на добу.

#### Взаємозв'язок параметрів фармакокінетики/фармакодинаміки.

Невдовзі після введення цинакальцету рівень ПТГ починає знижуватися і досягає найнижчої точки приблизно через 2-6 годин, що відповідає періоду досягнення  $C_{max}$  цинакальцету. Після цього концентрація цинакальцету починає знижуватися, а рівень ПТГ збільшується протягом 12 годин після введення дози, пригнічення ПТГ залишається приблизно на тому самому рівні до кінця добового інтервалу при режимі дозування 1 раз на добу. Рівень ПТГ у процесі клінічних досліджень цинакальцету вимірювався наприкінці інтервалу дозування.

*Пацієнти літнього віку.* У фармакокінетиці цинакальцету не зафіксовано клінічно значущих розходжень, пов'язаних із віком хворих.

*Ниркова недостатність.* Фармакокінетичний профіль цинакальцету в пацієнтів із нирковою недостатністю легкого, середнього та важкого ступеня та в пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, не має значних відмінностей з таким у здорових добровольців.

*Печінкова недостатність.* При печінковій недостатності легкого ступеня не спостерігається помітного впливу на фармакокінетику цинакальцету. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки середні показники AUC були приблизно в 2 рази вищі у пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки та приблизно в 4 рази вищі при важкій формі печінкової недостатності. Середній період напіввиведення цинакальцету у пацієнтів з печінковою недостатністю помірного та важкого ступеня пролонгується відповідно на 33 % і 70 %. Печінкова недостатність не впливає на рівень зв'язування цинакальцету з білками плазми крові. Оскільки підбір доз для кожного хворого проводиться на підставі параметрів ефективності та безпеки, для хворих з печінковою недостатністю не потрібно проводити додаткової корекції дози.

*Стать.* Кліренс цинакальцету може бути нижчим у жінок, ніж у чоловіків. Оскільки підбір доз проводиться індивідуально, не потрібно здійснювати додаткову корекцію дози залежно від статі пацієнта. Для оцінки впливу демографічних характеристик було проведено популяційний фармакокінетичний аналіз. Цей аналіз не показав значного впливу статі, раси, площі поверхні тіла та маси тіла на фармакокінетику цинакальцету.

*Куріння.* Кліренс цинакальцету вищий у курців, ніж у некурців, ймовірно, через індукцію опосередкованого CYP1A2 метаболізму. Якщо пацієнт кидає палити або починає палити, рівень цинакальцету в плазмі крові може змінитися, тому може знадобитися корекція дози.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування вторинного гіперпаратиреозу (ГПТ) у дорослих пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТХПН), які перебувають на підтримуючому гемодіалізі. Лікарський засіб Цинакальцет-Віста можна застосовувати як частину комплексної терапії, що включає фосфат-зв'язуючі речовини та/або стерини вітаміну D, залежно від необхідності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Карцинома парашитовидної залози та первинний гіперпаратиреоз у дорослих.

Зниження гіперкальціємії у дорослих пацієнтів з:

- карциномою парашитовидної залози;
- 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.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Гіпокальціємія.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Лікарські засоби, які знижують рівень кальцію в сироватці крові

Одночасне застосування лікарських засобів, які знижують рівень кальцію в сироватці крові та цинакальцету, може призвести до підвищення ризику гіпокальціємії. Пацієнтам, які застосовують цинакальцет, не слід призначати етелкальцетид.

#### Вплив інших лікарських засобів на цинакальцет

Цинакальцет метаболізується за участю ферменту CYP3A4. Одночасне застосування 200 мг кетоконазолу, сильного інгібітору CYP3A4, спричинило збільшення рівня цинакальцету приблизно у 2 рази. Коригування дози цинакальцету може бути потрібне, якщо хворий, який застосовує цинакальцет, починає або припиняє лікування сильним інгібітором (наприклад, кетоконазолом, ітраконазолом, телітроміцином, вориконазолом, ритонавіром) або індуктором (наприклад, рифампіцином) цього ферменту).

Дані *in vitro* показують, що цинакальцет частково метаболізується за допомогою CYP1A2. Паління стимулює CYP1A2; рівень цинакальцету, що спостерігався у курців, був вищим на 36–38 %, ніж у некурців. Вплив інгібіторів CYP1A2 (наприклад, флувоксаміну, ципрофлоксацину) на рівень цинакальцету в плазмі крові не вивчали. Коригування дози може знадобитися, якщо хворий починає або припиняє палити або коли починається або припиняється супутнє лікування з використанням сильного інгібітору CYP1A2.

**Карбонат кальцію.** Одночасне застосування карбонату кальцію (одноразова доза становить 1500 мг) не змінює фармакокінетику цинакальцету.

**Севеламер.** Одночасне застосування севеламеру (2400 мг 3 рази на добу) не порушувало фармакокінетику цинакальцету.

**Пантопразол.** Одночасне застосування пантопразолу (80 мг 1 раз на добу) не змінює фармакокінетику цинакальцету.

## Вплив цинакальцету на інші лікарські засоби

*Лікарські засоби, що метаболізуються ферментом P450 2D6 (CYP2D6).* Цинакальцет є сильним інгібітором CYP2D6, тому може виникнути потреба у коригуванні дози супутніх лікарських засобів, які мають вузький терапевтичний діапазон і здебільшого метаболізуються ферментом CYP2D6 (наприклад, фекаїніду, пропafenону, метопрололу, дезипраміну, нортриптиліну, кломіпраміну).

*Дезипрамін.* Паралельне застосування 90 мг цинакальцету 1 раз на добу з 50 мг дезипраміну (трициклічний антидепресант, що метаболізується, головним чином, CYP2D6) значно збільшило вплив дезипраміну – в 3,6 раза (90 % довірчий інтервал (ДІ) 3,0) при активному метаболізмі CYP2D6.

*Декстрометорфан.* Багаторазові дози 50 мг цинакальцету збільшували AUC декстрометорфану в 11 разів (метаболізується переважно CYP2D6).

*Варфарин.* Кількаразовий пероральний прийом цинакальцету не впливав на фармакокінетику і фармакодинаміку варфарину (що було визначено на основі протромбінового часу та фактора згортання VII).

Відсутність впливу цинакальцету на фармакокінетику R- і S-варфарину і відсутність автоіндукції у пацієнтів при багаторазовому дозуванні показує, що цинакальцет не є індуктором CYP3A4, CYP1A2 і CYP2C9 у людини.

*Мідазолам.* Одночасне застосування цинакальцету (90 мг) та перорального мідазоламу (2 мг), субстрату CYP3A4 та CYP3A5, не змінюють фармакокінетику мідазоламу. Ці дані дають змогу припустити, що цинакальцет не впливає на фармакокінетику цих класів лікарських засобів, які метаболізуються CYP3A4 та CYP3A5, зокрема деяких імунодепресантів, у тому числі циклоспорину і такролімусу.

## **Особливості застосування.**

### Рівень кальцію в сироватці крові.

Не слід починати лікування цинакальцетом пацієнтів із рівнем кальцію в сироватці крові (з поправкою на альбумін) 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. Зниження рівня кальцію в сироватці крові також може призвести до пролонгації інтервалу QT, що потенційно може викликати шлуночкову аритмію на тлі гіпокальціємії. Випадки пролонгації інтервалу QT і шлуночкової аритмії реєструвались у пацієнтів, які отримували терапію цинакальцетом (див. розділ «Побічні реакції»). Слід з обережністю призначати лікарський засіб Цинакальцет-Віста пацієнтам з іншими факторами ризику пролонгації інтервалу QT, зокрема пацієнтам із відомим вродженим синдромом подовженого інтервалу QT або пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі здатністю спричиняти пролонгацію інтервалу QT. Оскільки цинакальцет знижує рівень кальцію в сироватці крові, пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо виникнення гіпокальціємії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Рівень кальцію в сироватці крові слід вимірювати протягом 1 тижня після початку прийому або коригування дози цинакальцету.

## Дорослі

Лікування цинакальцетом не слід розпочинати пацієнтам із вмістом кальцію в сироватці крові (з поправкою на альбумін) нижче нижньої межі норми.

Приблизно у 30 % пацієнтів із ХНН, які перебували на діалізі та приймали цинакальцет, принаймні один раз визначали концентрацію кальцію в сироватці крові менше ніж 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л).

### Пацієнти з ХНН, які не перебувають на діалізі.

Цинакальцет не показаний пацієнтам із ХНН, які не перебувають на діалізі. Клінічні дослідження показали, що дорослі пацієнти з ХНН, які не перебувають на діалізі і застосовують цинакальцет, мають підвищений ризик гіпокальціємії (рівень кальцію в сироватці крові < 8,4 мг/дл [2,1 ммоль/л]) порівняно з пацієнтами з ХНН, які застосовують цинакальцет і перебувають на діалізі, що може бути пов'язано зі зниженням вихідного рівня кальцію та/або наявності залишкової функції нирок.

## Судоми

Повідомлялося про випадки виникнення судом у пацієнтів, які застосовували цинакальцет (див. розділ «Побічні реакції»). Поріг судом знижується через значне зниження рівня кальцію в сироватці крові. Тому в пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Цинакальцет-Віста, слід ретельно контролювати рівень кальцію в сироватці крові, особливо у пацієнтів зі судомним розладом в анамнезі.

### Артеріальна гіпотензія та/або погіршення серцевої недостатності

У процесі післяреєстраційного нагляду за фармакологічною безпекою лікарського засобу 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 рівня кальцію в сироватці крові.

### Однчасне застосування з іншими лікарськими засобами

З обережністю слід призначати цинакальцет пацієнтам, які отримують будь-які інші лікарські засоби, про які відомо, що вони знижують рівень кальцію в сироватці крові. Також потрібно ретельно контролювати рівень кальцію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, які застосовують цинакальцет, не слід призначати етелкальцетид. Однчасне застосування може призвести до тяжкої гіпокальціємії.

## Загальні

При хронічному пригніченні концентрації ПТГ до рівня, що у 1,5 раза нижчий за верхню межу норми для ІПТГ, може розвинутихся адинамічна хвороба кісток. Якщо ПТГ знизиться нижче рекомендованого діапазону у пацієнтів, які застосовують цинакальцет, дозу лікарського засобу Цинакальцет-Віста та/або вітаміну D необхідно зменшити або припинити терапію.

### Рівень тестостерону

Рівень тестостерону найчастіше нижчий від нормальних значень у хворих з термінальною нирковою недостатністю. Дані клінічного дослідження за участю пацієнтів з ТСХН, які перебували на діалізі, показали, що концентрація вільного тестостерону знижувалася в середньому на 31,3 % у пацієнтів, які приймали цинакальцет, і на 16,3 % – у пацієнтів групи плацебо через 6 місяців після початку терапії. Відкрита продовжена фаза даного дослідження не показала подальшого зниження концентрації вільного і загального тестостерону в пацієнтів за 3-річний період лікування цинакальцетом. Клінічне значення цих знижень рівня тестостерону в сироватці крові невідоме.

### Печінкова недостатність

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 (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

Немає жодних клінічних даних щодо застосування цинакальцету вагітним. Дослідження на тваринах не свідчать про прямі шкідливі наслідки щодо вагітності, пологів та післяпологового розвитку. Не було зареєстровано ембріональної/фетальної токсичності в дослідженнях вагітних тварин, за винятком зниження маси тіла плода при дозах, пов'язаних з токсичністю для матері. Тому цинакальцет можна застосовувати протягом вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

### Період годування груддю

Невідомо, чи проникає цинакальцет у грудне молоко. Цинакальцет виводиться у грудне молоко годуючих щурів, при цьому відзначається високе співвідношення концентрації в молоці до концентрації в плазмі крові. Після ретельної оцінки користі/ризиків потрібно ухвалити рішення про припинення або годування груддю, або застосування цинакальцету. **Фертильність**

Немає жодних клінічних даних щодо впливу цинакальцету на фертильність. У досліджах на тваринах впливу на фертильність не спостерігали.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб Цинакальцет-Віста може суттєво впливати на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами, оскільки пацієнти, які приймали цинакальцет, повідомляли про запаморочення та судоми (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Спосіб застосування та дози.**

Вторинний гіперпаратиреоз.

Дорослі, у т.ч. пацієнти літнього віку (> 65 років)

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Цинакальцет-Віста для дорослих становить 30 мг 1 раз на добу. Титрування дози цинакальцету слід проводити кожні 2-4 тижні до досягнення максимальної дози 180 мг 1 раз на добу, при якій у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, досягається потрібна концентрація паратиреоїдного гормону (ПТГ) в діапазоні 150-300 пг/мл (15,9-31,8 пмоль/л), яку визначають за вмістом інтактного ПТГ (тест на вміст ПТГ).

Визначення концентрації ПТГ необхідно проводити через 1-4 тижні після початку терапії або корекції дози цинакальцету. ПТГ слід контролювати приблизно кожні 1-3 місяці під час медичного огляду. Для визначення концентрації ПТГ можна контролювати вміст ІПТГ або біоінтактного ПТГ (біПТГ). Лікування цинакальцетом не змінює співвідношення між ІПТГ та біПТГ.

Коригування дози залежно від рівня кальцію в сироватці крові.

Перед введенням першої дози цинакальцету слід вимірювати та контролювати сироватковий кальцій, який повинен бути на рівні нижньої межі нормального діапазону або вище неї. Нормальний діапазон кальцію може відрізнитися залежно від методів, які використовуються у відповідній лабораторії.

При титруванні дози рівень кальцію в сироватці крові слід контролювати частіше та не пізніше ніж через 1 тиждень після початку лікування або коригування дози цинакальцету. Після визначення підтримуючої дози кальцій у сироватці крові потрібно вимірювати приблизно щомісяця. Якщо рівень кальцію в сироватці крові становить менше 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л) та/або виникають симптоми гіпокальціємії, рекомендується вжити нижчезазначених заходів.

Таблиця 1

Рівень кальцію в сироватці крові або клінічні симптоми гіпокальціємії	Рекомендації
< 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л) і > 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) або наявності клінічних симптомів гіпокальціємії.	Кальційвмісні фосфатні сполуки, стероли вітаміну D та/або коригування концентрації кальцію в діалізній рідині можуть використовуватися для підвищення рівня кальцію в сироватці крові відповідно до клінічної оцінки.
< 8,4 мг/дл (2,1 ммоль/л) і > 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) або стійкі симптоми гіпокальціємії, незважаючи на спроби підвищити рівень кальцію в сироватці крові.	Зменшити дозу або припинити застосування цинакальцету.
≤ 7,5 мг/дл (1,9 ммоль/л) або стійкі симптоми гіпокальціємії і неспроможність підвищити рівень вітаміну D.	Припинити прийом цинакальцету, доки рівень кальцію в сироватці крові не досягне рівня 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) та/або не зникнуть симптоми гіпокальціємії. Терапію слід поновити, застосовуючи наступну найнижчу дозу цинакальцету.

Перехід від застосування етелкальцетиду до цинакальцету.

Перехід від етелкальцетиду до цинакальцету та відповідний період вимивання не вивчався у пацієнтів. Пацієнтам, які припинили лікування етелкальцетидом, не слід розпочинати прийом цинакальцету до завершення принаймні трьох наступних сеансів гемодіалізу, після чого слід



виміряти рівень кальцію в сироватці крові. Перед початком прийому цинакальцету потрібно переконатися, що рівень кальцію в сироватці крові знаходиться в межах норми.

#### Карцинома паращитовидних залоз і первинний гіперпаратиреоз.

*Дорослі, у т.ч. пацієнти літнього віку (> 65 років).*

Рекомендована початкова доза цинакальцету для дорослих становить 30 мг 2 рази на добу. Дозу цинакальцету слід титрувати кожні 2-4 тижні у такій послідовності підвищення дози: 30 мг 2 рази на добу, 60 мг 2 рази на добу, 90 мг 2 рази на добу та 90 мг 3 або 4 рази на добу за потреби для зниження концентрації кальцію в сироватці крові до верхньої межі норми або нижче цього рівня. Максимальна доза, що застосовувалася під час клінічних випробувань, становила 90 мг 4 рази на добу.

Рівень кальцію в сироватці крові слід вимірювати протягом 1 тижня після початку терапії або коригування дози цинакальцету. Після досягнення рівня підтримуючої дози кальцій у сироватці крові потрібно вимірювати кожні 2-3 місяці. Після завершення періоду титрування до максимальної дози рівень кальцію в сироватці крові слід періодично контролювати; якщо клінічно значущого рівня зниження кальцію в сироватці крові не досягнуто, потрібно розглянути питання припинення терапії цинакальцетом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування цинакальцету у дітей для лікування карциноми паращитовидних залоз і первинного гіперпаратиреозу не встановлені. Немає даних. Печінкова недостатність.

Змінювати початкову дозу не потрібно. Цинакальцет слід з обережністю застосовувати пацієнтам із помірною та тяжкою печінковою недостатністю. Під час титрування дози і тривалого лікування необхідно уважно контролювати стан таких пацієнтів (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

#### Спосіб застосування.

Для перорального застосування. Цинакальцет рекомендується приймати під час їди або відразу після вживання їжі, оскільки дослідження показали, що біодоступність цинакальцету збільшується, якщо приймати його одночасно з їжею (див. розділ «Фармакодинаміка»). Слід приймати цілі таблетки, не розламуючи та не подрібнюючи їх.

*Діти.*

Лікарський засіб Цинакальцет-Віста не показаний для застосування дітям. Безпека та ефективність застосування його цієї категорії пацієнтів не були встановлені.

#### **Передозування.**

Титровані дози до 300 мг 1 раз на добу безпечно застосовували пацієнтам, які перебували на діалізі.

Передозування цинакальцету може призвести до гіпокальціємії. У разі передозування пацієнтів потрібно перевірити на наявність симптомів гіпокальціємії, а лікування має бути симптоматичним та підтримуючим. Оскільки цинакальцет дуже легко зв'язується з білками, гемодіаліз не є ефективним засобом для лікування передозування.

### **Побічні реакції.**

#### Вторинний гіперпаратиреоз, карцинома паращитовидних залоз і первинний гіперпаратиреоз

На основі доступних результатів плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів, які застосовували цинакальцет, найпоширенішими побічними реакціями були нудота і блювання легкого та помірного ступеня, які в більшості випадків мали нетривалий характер. Припинення терапії в результаті розвитку побічних реакцій було викликане, головним чином, нудотою і блюванням.

Побічні реакції, які, як вважається, можуть бути пов'язані зі застосуванням цинакальцету у плацебо-контрольованих дослідженнях та неконтрольованих дослідженнях, наведені нижче за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

Таблиця 2

Клас систем органів за MedDRA	Частота виникнення	Побічна реакція
З боку імунної системи	часто	Реакції гіперчутливості
З боку обміну речовин	часто	анорексія, знижений апетит
З боку нервової системи	часто	судоми <sup>**</sup> , запаморочення, парестезія, головний біль
З боку серцево-судинної системи	частота невідома*	погіршення серцевої недостатності <sup>**</sup> , продовження інтервалу QT і шлуночкова аритмія на тлі гіпокальціємії <sup>***</sup>
	часто	гіпотонія
З боку дихальної системи	часто	інфекції верхніх дихальних шляхів, задишка кашель, диспное
З боку травного тракту	дуже часто	нудота, блювання
	часто	диспепсія, діарея, біль у животі, біль у верхній частині живота, запор
З боку шкіри та підшкірної тканини	часто	висипання

<i>З боку опорно-рухової системи</i>	часто	міалгія, спазми у м'язах, біль у спині
<i>Загальні порушення та стан у місці введення</i>	часто	астенія
<i>Відхилення результатів лабораторних досліджень від норми</i>	часто	гіпокальціємія <sup>**</sup> , гіперкаліємія, зниження рівня тестостерону <sup>**</sup>

<sup>\*\*</sup> Див. розділ «Особливості застосування».

\* Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

#### Опис окремих побічних реакцій.

##### *Реакції гіперчутливості.*

Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк і кропив'янку, були виявлені під час післяреєстраційного періоду застосування цинакальцету. Частоту окремих побічних реакцій, включаючи ангіоневротичний набряк і кропив'янку, не можна встановити за наявними даними.

##### *Артеріальна гіпотензія та/або погіршення серцевої недостатності.*

Находили повідомлення про окремі випадки артеріальної гіпотензії та/або погіршення серцевої недостатності у пацієнтів із порушеннями функції серця, які приймали цинакальцет, протягом післяреєстраційного періоду спостереження; на основі наявних даних частоту таких випадків встановити не можна.

*Пролонгація інтервалу QT і шлуночкова аритмія на тлі гіпокальціємії.* Пролонгація інтервалу QT і шлуночкова аритмія на тлі гіпокальціємії були виявлені під час післяреєстраційного періоду застосування цинакальцету, частоту яких не можна оцінити на основі наявних даних (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Діти.

Цинакальцет не призначений для застосування дітям. Дані про безпеку та ефективність застосування цинакальцету дітям відсутні. Летальний випадок був зареєстрований у дитини з тяжкою формою гіпокальціємії.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

#### **Термін придатності.**

36 місяців.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Сінтон Хіспанія, С.Л./Synthon Hispania, S.L.

Сінтон, с.р.о./Synthon, s.r.o.

**Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.**

Вул. К/Кастелло, н°1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.

C/Castello, n°1, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, 08830, Spain/

Брненска 32/ср. 597, Бланско, 678 01, Чеська Республіка.

Brnenska 32/ср. 597, Blansko, 678 01, Czech Republic/