

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cinacalcet Reddy 30 mg filmom obalené tablety
Cinacalcet Reddy 60 mg filmom obalené tablety
Cinacalcet Reddy 90 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 30 mg cinacalcetu (vo forme hydrochloridu).
Každá tableta obsahuje 60 mg cinacalcetu (vo forme hydrochloridu).
Každá tableta obsahuje 90 mg cinacalcetu (vo forme hydrochloridu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 2,0 mg laktózy (vo forme monohydrátu).
Každá tableta obsahuje 3,8 mg laktózy (vo forme monohydrátu).
Každá tableta obsahuje 5,8 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Cinacalcet Reddy 30 mg filmom obalené tablety:

Svetlozelená oválna filmom obalená tableta s označením „C“ na jednej strane a s „30“ na druhej strane.

Cinacalcet Reddy 60 mg filmom obalené tablety:

Svetlozelená oválna filmom obalená tableta s označením „C“ na jednej strane a so „60“ na druhej strane.

Cinacalcet Reddy 90 mg filmom obalené tablety:

Svetlozelená oválna filmom obalená tableta s označením „C“ na jednej strane a s „90“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sekundárna hyperparatyreóza

Dospelí

Liečba sekundárnej hyperparatyreózy (HPT) u dospelých pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (ESRD, end-stage renal disease) na udržiavacej dialyzačnej liečbe.

Pediatrická populácia

Liečba sekundárnej hyperparatyreózy (HPT) u detí vo veku od 3 rokov s konečným štádiom renálneho ochorenia (ESRD, end stage renal disease) na udržiavacej dialyzačnej liečbe, u ktorých sekundárna HPT nie je primerane kontrolovaná v rámci štandardnej liečby (pozri časť 4.4).

Cinacalcet Reddy sa môže používať ako súčasť terapeutických režimov, ktoré zahŕňajú primeranú liečbu viazačmi fosfátov a/alebo sterolmi vitamínu D (pozri časť 5.1).

Paratyreoidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza u dospelých

Redukcia hyperkalcémie u dospelých pacientov:

- s paratyreoidným karcinómom;
- s primárnou HPT, u ktorých by bola indikovaná paratyreoidektómia na základe sérových hladín vápnika (ako je definované príslušnou liečebnou schémou), ale u ktorých paratyreoidektómia nie je klinicky vhodná alebo je kontraindikovaná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Sekundárna hyperparatyreóza

Dospelí a starší ľudia (> 65 rokov)

Odporúčaná úvodná dávka u dospelých pacientov je 30 mg raz denne. Dávka cinacalcetu sa má titrovať každé 2 až 4 týždne po maximálnu dávku 180 mg raz denne, pokiaľ sa nedosiahne cieľová hladina parathormónu (PTH) u dialyzovaných pacientov medzi 150 - 300 pg/ml (15,9 - 31,8 pmol/l) pomocou intaktnej analýzy PTH (iPTH). Hladiny PTH majú byť vyšetrené najmenej 12 hodín po podaní cinacalcetu. Výsledky sa majú využiť v prebiehajúcej liečebnej schéme.

Hodnota PTH má byť stanovená 1 až 4 týždne po začatí liečby alebo úprave dávky cinacalcetu. PTH sa má monitorovať približne každé 1 - 3 mesiace počas udržiavacej liečby. Na stanovenie hladín PTH sa môže použiť buď intaktný PTH (iPTH) alebo biointaktný PTH (biPTH); liečba cinacalcetom nemení vzťah medzi iPTH a biPTH.

Úprava dávky na základe sérových hladín vápnika

Korigovaný sérový vápnik sa má vyšetriť a monitorovať a pred podaním prvej dávky cinacalcetu má byť jeho hodnota na dolnej hranici normálnych hodnôt alebo nad ňou (pozri časť 4.4). Normálne rozpätie hodnôt vápnika sa môže odlišovať v závislosti od metód, ktoré používa vaše miestne laboratórium.

Počas titrácie dávky sa majú často monitorovať sérové hladiny vápnika a to do 1 týždňa po začatí liečby alebo úprave dávky cinacalcetu. Po stanovení udržiavacej dávky sa má sérová hladina vápnika stanovovať približne raz za mesiac. V prípade, že korigované sérové hladiny vápnika klesnú pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/alebo sa objavia príznaky hypokalcémie, odporúča sa nasledujúci manažment:

Korigovaná sérová hodnota vápnika alebo klinické príznaky hypokalciémie	Odporúčania
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), alebo v prítomnosti klinických príznakov hypokalciémie	Na základe klinického posúdenia sa na zvýšenie sérovej hladiny vápnika môžu použiť viazače fosfátov obsahujúce vápnik, steroly vitamínu D a/alebo úprava koncentrácie vápnika v dialyzačnom roztoku.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) alebo ak príznaky hypokalciémie pretrvávajú aj napriek snahe o zvýšenie hladiny sérového vápnika	Znížte alebo prerušte podávanie cinakalcetu.
Korigovaná sérová hodnota vápnika alebo klinické príznaky hypokalciémie	Odporúčania
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) alebo ak príznaky hypokalciémie pretrvávajú a dávku vitamínu D nie je možné zvýšiť	Prerušte podávanie cinakalcetu, až kým sérové hladiny vápnika nedosiahnu 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) a/alebo kým neustúpia príznaky hypokalciémie. Liečba sa má opätovne začať za použitia nasledujúcej najnižšej dávky cinakalcetu.

Pediatrická populácia

Hodnota korigovaného sérového vápnika má byť pred podaním prvej dávky cinakalcetu v hornom rozmedzí referenčného rozpätia hodnôt špecifických pre vek alebo nad ním a má byť dôkladne monitorovaná (pozri časť 4.4). Normálne rozpätie hodnôt vápnika sa môže odlišovať v závislosti od metód, ktoré používa vaše miestne laboratórium, a veku dieťaťa/pacienta.

Odporúčaná úvodná dávka pre deti vo veku ≥ 3 roky až < 18 rokov je $\leq 0,20$ mg/kg raz denne na základe suchej hmotnosti pacienta (pozri tabuľku 1).

Dávku možno zvýšiť, aby sa dosiahol požadovaný cieľový rozsah hladín iPTH. Dávka sa má zvyšovať postupne podľa dostupných dávkovacích úrovní (pozri tabuľku 1), nie častejšie, ako každé 4 týždne. Dávku možno zvýšiť maximálne na 2,5 mg/kg/deň a neprekročiť pritom celkovú dennú dávku 180 mg.

Tabuľka 1. Denná dávka cinakalcetu u pediatrických pacientov

Suchá hmotnosť pacienta (kg)	Úvodná dávka (mg)	Dostupné sekvenčné úrovne dávky (mg)
10 až < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 a 15
$\geq 12,5$ až < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 a 30
≥ 25 až < 36	5	5; 10; 15; 30 a 60
≥ 36 až < 50		5; 10; 15; 30; 60 a 90
≥ 50 až < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 a 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 a 180

Úprava dávky na základe hladín PTH

Hodnota PTH má byť vyšetrená najmenej 12 hodín po podaní cinakalcetu a hodnota iPTH má byť meraná 1 až 4 týždne po začatí liečby alebo úprave dávky cinakalcetu.

Dávka sa má upraviť podľa hladín iPTH tak, ako je uvedené ďalej:

- Ak je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) a \geq 100 pg/ml (10,6 pmol/l), dávku cinakalcetu znížte na najbližšiu nižšiu úroveň.
- Ak je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), prerušte liečbu cinakalcetom; keď iPTH bude > 150 pg/ml (15,9 pmol/l), liečbu cinakalcetom obnovte najbližšou nižšou dávkou. Ak bola liečba cinakalcetom prerušená viac ako 14 dní, obnovte ju odporúčanou úvodnou dávkou.

Úprava dávky na základe sérových hladín vápnika

Sérová hladina vápnika má byť stanovená do 1 týždňa po začatí liečby alebo úprave dávky cinakalcetu.

Po stanovení udržiavacej dávky sa odporúča stanovovať hladiny sérového vápnika každý týždeň. Hladiny sérového vápnika u pediatrických pacientov sa majú udržiavať v normálnom rozmedzí. Ak sa sérové hladiny vápnika znížia pod normálnu hranicu alebo sa objavia príznaky hypokalciémie, má sa prijať vhodná úprava dávky, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke 2:

Tabuľka 2. Úprava dávky u pediatrických pacientov vo veku \geq 3 až < 18 rokov

Korigovaná sérová hodnota vápnika alebo klinické príznaky hypokalciémie	Odporúčania na dávkovanie
Korigovaná koncentrácia sérového vápnika je na dolnej hranici normálnych hodnôt podľa veku alebo pod ňou alebo ak sa objavia príznaky hypokalciémie, bez ohľadu na hladinu vápnika.	Prerušte liečbu cinakalcetom.* Podávajte doplnky vápnika, viazače fosfátov obsahujúce vápnik a/alebo steroly vitamínu D, ak je to klinicky indikované.
Korigovaná koncentrácia celkového sérového vápnika je nad dolnou hranicou normálnych hodnôt podľa veku a príznaky hypokalciémie ustúpili.	Obnovte liečbu najbližšou nižšou dávkou. Ak bola liečba cinakalcetom prerušená viac ako 14 dní, obnovte ju odporúčanou úvodnou dávkou. Ak pacient užíval najnižšiu dávku (1 mg/deň) pred prerušením liečby, obnovte ju rovnakou dávkou (1 mg/deň).

*Ak sa podávanie dávok prerušilo, korigovaná sérová hladina vápnika má byť stanovená do 5 až 7 dní.

Bezpečnosť a účinnosť cinakalcetu u detí vo veku menej ako 3 roky na liečbu sekundárnej hyperparatyreózy neboli stanovené. K dispozícii nie sú dostatočné údaje.

Prechod z etelkalcetidu na cinakalcet

Prechod z etelkalcetidu na cinakalcet a príslušné vymývacie obdobie neboli skúmané u pacientov. U pacientov, ktorí ukončili liečbu etelkalcetidom, sa liečba cinakalcetom má začať až potom, ako sa vykonajú aspoň tri následné hemodialýzy, počas ktorých sa má merať sérová hladina vápnika. Predtým ako začnete s liečbou cinakalcetom, uistite sa, že sérové hladiny vápnika sú v normálnom rozmedzí (pozri časti 4.4 a 4.8).

Paratyreoidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza

Dospelí a starší ľudia (> 65 rokov)

Odporúčaná úvodná dávka cinakalcetu u dospelých pacientov je 30 mg dvakrát denne. Dávka cinakalcetu sa má titrovať každé 2 až 4 týždne po následných dávkach 30 mg dvakrát denne, 60 mg dvakrát denne, 90 mg dvakrát denne a 90 mg tri alebo štyrikrát denne podľa potreby na zníženie koncentrácie sérového vápnika k hornej hranici normálnej koncentrácie alebo pod túto hranicu. Maximálna dávka, ktorá sa podala v klinických štúdiách, bola 90 mg štyrikrát denne.

Sérová hladina vápnika má byť stanovená do 1 týždňa po začatí liečby alebo úprave dávky cinakalcetu. Po stanovení udržiavacej dávky sa má hladina sérového vápnika stanovovať každé 2 až 3 mesiace. Po titrácii na maximálnu dávku cinakalcetu sa má sérová hodnota vápnika pravidelne kontrolovať; ak sa nepodarilo udržať klinicky relevantné zníženie sérového vápnika, má sa zvažiť ukončenie liečby cinkalcetom (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť cinakalcetu u detí na liečbu paratyreoidného karcinómu a primárnej hyperparatyreózy neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

Úvodnú dávku nie je potrebné upravovať. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má cinakalcet používať opatrne a počas titrácie dávky a následnej liečby sa má liečba starostlivo sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať celé a nemajú sa rozhrýzť, rozdrviť ani rozlomiť.

Odporúča sa užívať Cinacalcet Reddy s jedlom alebo krátko po jedle, pretože v štúdiách sa preukázalo, že biodostupnosť cinakalcetu sa zvyšuje pri užívaní s jedlom (pozri časť 5.2).

Cinacalcet je dostupný aj ako granulát na pediatrické použitie. Deti, ktoré vyžadujú nižšie dávky ako 30 mg alebo ktoré nie sú schopné prehĺtať tablety, majú dostať granulát cinakalcetu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Hypokalcémia (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sérový vápnik

U dospelých a pediatrických pacientov liečených cinakalcetom sa zaznamenali život ohrozujúce udalosti a fatálne následky súvisiace s hypokalcémiou. Prejavy hypokalcémie môžu zahŕňať parestézie, myalgie, kŕčovité sťahy, tetaniu a kŕče. Pokles sérového vápnika môže tiež predĺžiť QT interval, čo môže viesť ku komorovej arytmií sekundárne pri hypokalcémii. U pacientov liečených cinakalcetom boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu a komorová arytmia (pozri časť 4.8). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu, ako napríklad u pacientov so známym vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu alebo u pacientov užívajúcich lieky, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu.

Keďže cinacalcet znižuje sérovú hladinu vápnika, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní na výskyt hypokalcémie (pozri časť 4.2). Sérový vápnik sa má merať v priebehu 1 týždňa po začatí liečby cinakalcetom alebo po úprave dávky.

Dospelí

Liečba cinakalcetom sa nemá začať u pacientov s hodnotou sérového vápnika (prepočítaného na albumín) pod dolnou hranicou normálnych hodnôt.

U pacientov s CKD (chronic kidney disease) na dialýze, ktorým sa podával cinakalcet, približne 30 % pacientov malo minimálne jednu hodnotu sérového vápnika nižšiu ako 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrická populácia

Podávanie cinakalcetu sa má začať iba na liečbu sekundárnej HPT u detí vo veku ≥ 3 roky s ESRD na udržiavacej dialyzačnej liečbe, u ktorých sekundárna HPT nie je primerane kontrolovaná liečbou v rámci štandardnej starostlivosti, ak je hladina sérového vápnika v hornom rozmedzí referenčného rozptatia hodnôt špecifických pre vek alebo nad ním.

Počas liečby cinakalcetom starostlivo sledujte hladiny sérového vápnika (pozri časť 4.2) a komplianciu pacienta. Ak je podozrenie na nonkomplianciu, nezačnite podávať cinakalcet ani nezvyšujte dávku.

Pred začatím podávania cinakalcetu a počas liečby zvážte riziká a prínosy a schopnosť pacienta dodržiavať odporúčania na sledovanie a zvládanie rizika hypokalcémie.

Informujte pediatrických pacientov a/alebo ich opatrovateľov o príznakoch hypokalcémie a o význame dodržiavania pokynov na sledovanie sérového vápnika, dávkovaní a spôsobe podávania.

Pacienti s CKD bez dialýzy

Cinakalcet nie je indikovaný pacientom s CKD bez dialýzy. Štúdie preukázali, že u dospelých pacientov s CKD bez dialýzy liečených cinakalcetom existuje zvýšené riziko hypokalcémie (sérové koncentrácie vápnika $< 8,4$ mg/dl [$2,1$ mmol/l]) v porovnaní s pacientmi s CKD na dialýze, ktorí sú liečení cinakalcetom. Príčinou môžu byť nižšie východiskové koncentrácie vápnika a/alebo prítomnosť reziduálnej renálnej funkcie.

Záchvaty

Prípady záchvatov boli hlásené u pacientov liečených cinakalcetom (pozri časť 4.8). Prah pre záchvaty bol znížený významnou redukciou sérových hladín vápnika. Preto sa u pacientov užívajúcich cinakalcet, predovšetkým u pacientov so záchvatovým ochorením v anamnéze, majú starostlivo sledovať hladiny sérového vápnika.

Hypotenzia a/alebo zhoršenie srdcového zlyhania

Prípady hypotenzie a/alebo zhoršenia srdcového zlyhania boli hlásené u pacientov s poruchou srdcovej funkcie, u ktorých sa kauzálny vzťah s cinakalcetom nedá úplne vylúčiť a môžu byť sprostredkované znížením sérových koncentrácií vápnika (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie s inými liekmi

Cinakalcet podávajte s opatrnosťou pacientom užívajúcim iné lieky, o ktorých je známe, že znižujú sérový vápnik. Pozorne sledujte sérový vápnik (pozri časť 4.5).

Pacientom liečeným cinakalcetom sa nemá podávať etelkalcetid. Súbežné podávanie môže viesť k závažnej hypokalcémii.

Všeobecne

Adynamické ochorenie kostí sa môže rozvinúť, ak sú hodnoty hladín PTH chronicky nižšie ako približne 1,5-násobok horného limitu normálnych hodnôt pri iPTH stanovení. Ak sa hodnoty PTH znížia pod odporučený cieľový interval u pacientov liečených cinakalcetom, má sa znížiť dávka cinakalcetu a/alebo sterolov vitamínu D alebo sa má liečba prerušiť.

Hladiny testosterónu

Hladiny testosterónu bývajú často pod normálnym intervalom u pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia. V klinickej štúdii s dospelými ESRD pacientmi na dialýze sa po 6 mesiacoch liečby hladiny voľného testosterónu znížili o medián 31,3 % u pacientov liečených cinakalcetom a o 16,3 % u pacientov, ktorí dostávali placebo. V následnej otvorenej časti tejto štúdie sa nepreukázalo žiadne ďalšie zníženie koncentrácie voľného a celkového testosterónu u pacientov liečených cinakalcetom počas obdobia 3 rokov. Klinický význam týchto redukcii hladiny sérového testosterónu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

V dôsledku potenciálne 2- až 4-násobne vyšších plazmatických hladín cinakalcetu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia) sa má cinakalcet podávať u týchto pacientov s opatrnosťou a lekári majú liečbu starostlivo monitorovať (pozri časti 4.2 a 5.2).

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, o ktorých je známe, že znižujú hladiny sérového vápnika

Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že znižujú hladiny sérového vápnika a cinakalcetu môže viesť k zvýšenému riziku hypokalciémie (pozri časť 4.4). Pacientom liečeným cinakalcetom sa nemá podávať etelkalcetid (pozri časť 4.4).

Účinok iných liekov na cinakalcet

Cinakalcet je čiastočne metabolizovaný enzýmom CYP3A4. Súbežné podávanie ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A4, 200 mg dvakrát denne spôsobilo približne 2-násobné zvýšenie hladín cinakalcetu. Môže byť potrebné upraviť dávku cinakalcetu, ak pacient užívajúci cinakalcet má začať alebo prerušiť liečbu silným inhibítorom (napr. ketokonazol, itrakonazol, telitromycín, vorikonazol, ritonavir) alebo induktorom tohto enzýmu (napr. rifampicín).

Údaje získané *in vitro* ukazujú, že cinakalcet je čiastočne metabolizovaný enzýmom CYP1A2. Fajčenie indukuje CYP1A2 a bolo zistené, že klírens cinakalcetu bol u fajčiarov o 36 - 38 % vyšší ako u nefajčiarov. Pôsobenie inhibítorov CYP1A2 (napr. fluvoxamínu, ciprofloxacínu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebolo skúmané. Úprava dávky môže byť nevyhnutná, ak pacient začne alebo skončí s fajčením alebo ak bola začatá alebo ukončená súčasná liečba silnými inhibítormi CYP1A2.

Uhličitan vápenatý: Súbežné podávanie uhličitanu vápenatého (1 500 mg v jednej dávke) nemenilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Sevelamer: Súbežné podávanie sevelameru (2 400 mg trikrát denne) neovplyvňovalo farmakokinetiku cinakalcetu.

Pantoprazol: Súbežné podávanie pantoprazolu (80 mg denne) nemenilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Účinok cinakalcetu na iné lieky

Lieky metabolizované prostredníctvom enzýmu P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávky súbežne podávaných liekov môže byť potrebná, ak sa cinakalcet podáva s individuálne titrovanými látkami s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sa metabolizujú predovšetkým prostredníctvom CYP2D6 (napr. flekainid, propafenón, metoprolol, dezipramín, nortriptylín, klomipramín).

Dezipramín: Pri súbežnom podávaní 90 mg cinakalcetu raz denne spolu s 50 mg dezipramínu, (tricyklické antidepresívum metabolizované prevažne enzýmom CYP2D6) sa významne zvýšila expozícia dezipramínu 3,6-krát (90 % IS 3,0; 4,4) v prípade silných CYP2D6 metabolizérov.

Dextrometorfán: Opakované dávky 50 mg cinakalcetu zvyšovali AUC 30 mg dextrometorfánu (metabolizovaného prevažne enzýmom CYP2D6) 11-násobne v prípade silných metabolizérov CYP2D6.

Warfarín: Opakované perorálne dávky cinakalcetu neovplyvnili farmakokinetiku ani farmakodynamiku warfarínu (stanovené pomocou protrombínového času a koagulačného faktora VII).

Na základe chýbajúceho účinku cinakalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarínu a absencie autoindukcie po opakovanom podaní u pacientov možno predpokladať, že cinakalcet nie je induktorom CYP3A4, CYP1A2 alebo CYP2C9 u ľudí.

Midazolam: Súbežné podávanie cinakalcetu (90 mg) spolu s perorálnym podaním midazolamu (2 mg), substrátu pre CYP3A4 a CYP3A5, neovplyvnilo farmakokinetiku midazolamu. Tieto údaje naznačujú, že cinakalcet by nemal ovplyvňovať farmakokinetiku tých skupín liekov, ktoré sú metabolizované cez CYP3A4 a CYP3A5, ako sú niektoré imunosupresíva vrátane cyklosporínu a takrolimu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o používaní cinakalcetu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, pôrod alebo postnatálny vývoj. V štúdiách na gravidných potkanoch a králikoch sa nepozorovali žiadne známky toxicity na embryo/plod s výnimkou poklesu telesnej hmotnosti plodu u potkanov pri dávkach toxických pre samicu (pozri časť 5.3). Cinakalcet sa má použiť počas gravidity, len ak potenciálny úžitok z liečby prevyšuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa cinakalcet vylučuje do materského mlieka u ľudí. Cinakalcet sa vylučuje do materského mlieka u potkanov s vysokým pomerom koncentrácie v mlieku a plazme. Po dôkladnom zvážení pomeru prínosu a rizika sa treba rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu cinakalcetom.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa účinku cinakalcetu na fertilitu. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cinakalcet môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože u pacientov užívajúcich tento liek boli hlásené závrat a záchvaty (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

a) Súhrn bezpečnostného profilu

Sekundárna hyperparatyreóza, paratyreoidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza

Na základe dostupných údajov od pacientov užívajúcich cinakalcet v placebom kontrolovaných štúdiách a v štúdiách s jednou skupinou boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie nauzea a vracanie. Nauzea a vracanie boli mierne až stredne závažné a prechodné u väčšiny pacientov. Prerušenie liečby pre výskyt nežiaducich účinkov bolo predovšetkým pre nauzeu a vracanie.

b) Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie, ktoré je možné aspoň pravdepodobne prisúdiť následkom liečby cinakalcetom v placebom kontrolovaných štúdiách a v štúdiách s jednou skupinou na základe stanovenia príčinných súvislostí sú uvedené nižšie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Výskyt nežiaducich reakcií z kontrolovaných klinických štúdií a so skúseností po uvedení lieku na trh sú:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Častosť	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Časté*	Hypersenzitívne reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia
	Časté	Znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	Časté	Krče†
	Časté	Závrat
	Časté	Parestézia
	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme*	Zhoršenie srdcového zlyhania†
	Neznáme*	Predĺženie QT intervalu a ventrikulárna arytmia sekundárne pri hypokalciémii†
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Infekcia horných dýchacích ciest
	Časté	Dyspnoe
	Časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea
	Veľmi časté	Vracanie
	Časté	Dyspepsia
	Časté	Hnačka
	Časté	Bolesť brucha
	Časté	Bolesť brucha – v hornej časti
	Časté	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Časté	Myalgia

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalové spazmy
	Časté	Bolesť chrbta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Hypokalcémia [†]
	Časté	Hyperkaliémia
	Časté	Znížené hladiny testosterónu [†]

[†]pozri časť 4.4

*pozri časť c

c) Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypersenzitívne reakcie

Po uvedení cinakalcetu na trh sa zaznamenali hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému a urtikárie. Frekvencie jednotlivých uprednostňovaných termínov vrátane angioedému a urtikárie nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

Hypotenzia a/alebo zhoršenie srdcového zlyhania

U pacientov s poruchou srdcovej funkcie liečených cinakalcetom, v sledovaní bezpečnosti po uvedení lieku na trh, sa zaznamenali idiosynkratické prípady hypotenzie a/alebo zhoršenie srdcového zlyhania, ktorých frekvencie nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

Predĺženie QT intervalu a ventrikulárna arytmia sekundárne pri hypokalcémii

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali počas používania cinakalcetu predĺženie QT intervalu a ventrikulárna arytmia sekundárne pri hypokalcémii, ktorých frekvencie nie je možné odhadnúť z dostupných údajov (pozri časť 4.4).

d) Pediatrická populácia

Bezpečnosť cinakalcetu na liečbu sekundárnej HPT u pediatrických pacientov s ESRD na dialýze sa hodnotila v dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách a v štúdií s jednou skupinou (pozri časť 5.1). Spomedzi všetkých pediatrických jedincov vystavených cinakalcetu v klinických štúdiách malo spolu 19 pacientov (24,1 %; 64,5 na 100 pacientorokov) najmenej jednu nežiaducu udalosť hypokalcémie. V pediatrickom klinickom skúšaní sa u pacienta so závažnou hypokalcémiou zaznamenal fatálny následok (pozri časť 4.4).

Cinakalcet sa u pediatrických pacientov má použiť iba vtedy, ak potenciálny prínos prevyšuje možné riziko.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dávky titrované až do 300 mg raz denne boli dospelým pacientom na dialýze podané bez nežiaduceho následku. V klinickej štúdií bola pediatrickému pacientovi na dialýze predpísaná denná dávka 3,9 mg/kg s následnou miernou bolesťou brucha, nauzeou a vracaním.

Predávkovanie cinakalcetom môže viesť k hypokalcémii. V prípade predávkovania pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky hypokalcémie a liečba má byť symptomatická a podporná. Keďže sa cinakalcet vysoko viaže na proteíny, hemodialýza nie je účinná pri liečbe predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Homeostatiká vápnika, iné antiparatyroidné liečivá.
ATC kód: H05BX01.

Mechanizmus účinku

Receptor citlivý na vápnik na povrchu hlavnej bunky prištítnej žľazy je hlavným regulátorom sekrécie PTH. Cinakalcet je kalcimimetická látka, ktorá priamo znižuje hladiny PTH zvýšením citlivosti receptora citlivého na vápnik na extracelulárny vápnik. Zníženie hladiny PTH je spojené so súčasným znížením sérových hladín vápnika.

Zníženie hladín PTH koreluje s koncentráciou cinakalcetu.

Po dosiahnutí rovnovážneho stavu zostávajú sérové koncentrácie vápnika počas dávkovacieho intervalu konštantné.

Sekundárna hyperparatyreóza

Troch 6-mesačných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdií sa zúčastnili pacienti s ESRD s nekontrolovanou sekundárnou HPT na dialýze (n = 1 136). Demografické a východiskové charakteristiky zodpovedali populácii dialyzovaných pacientov so sekundárnou HPT. Priemerné východiskové koncentrácie iPTH v 3 štúdiách boli 733 pg/ml (77,8 pmol/l) pre skupinu liečenú cinakalcetom a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) pre placebo. 66 % pacientov dostávalo steroly vitamínu D na začiatku štúdie a viac ako 90 % užívalo viazače fosfátu. Významné zníženie hladiny iPTH, súčinu sérových koncentrácií vápnika a fosforu (Ca x P) a hladín vápnika a fosforu sa pozorovalo v skupine pacientov liečených cinakalcetom v porovnaní s placebo skupinou pri dodržaní štandardnej starostlivosti, výsledky boli zhodné vo všetkých troch štúdiách. V jednotlivých štúdiách sa primárny cieľový ukazovateľ (podiel pacientov s iPTH \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l) dosiahol u 41 %, 46 % a 35 % pacientov užívajúcich cinakalcet v porovnaní so 4 %, 7 % a 6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. U približne 60 % pacientov liečených cinakalcetom sa dosiahla \geq 30 % redukcia hladín iPTH a tento účinok bol zhodný v celom spektre východiskových hladín iPTH. Priemerný pokles sérového Ca x P, vápnika a fosforu bol 14 %, 7 % a 8 %.

Redukcia iPTH a Ca x P sa udržiavala počas 12 mesiacov liečby. Cinakalcet znižoval iPTH, Ca x P, hladiny vápnika a fosforu nezávisle od východiskových hodnôt iPTH alebo Ca x P, dialyzačnej modality (PD oproti HD), dĺžky dialýzy a bez ohľadu na to, či sa podávali, alebo nepodávali steroly vitamínu D.

Redukcia PTH sa spájala s nevýznamným znížením markerov kostného metabolizmu (kostná špecifická alkalická fosfatáza, N-telopeptid, kostný obrat a fibróza kostí). Podľa dodatočného vyhodnotenia sumárnych údajov z klinických štúdií trvajúcich 6 a 12 mesiacov sa podľa Kaplanovho-Meierovho stanovenia vyskytli fraktúry kostí a paratyreoidektómia v menšom počte v skupine pacientov s cinakalcetom v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Štúdie u nedialyzovaných pacientov s CKD a sekundárnou HPT naznačujú, že cinakalcet znížil hladinu PTH v ich prípade do podobnej miery ako u dialyzovaných pacientov s ESRD a so sekundárnou HPT. Avšak účinnosť, bezpečnosť, optimálne dávkovanie a liečebné ciele u pacientov s obličkovým zlyhávaním pred dialýzou neboli stanovené. Tieto štúdie ukazujú, že pacienti s CKD liečení cinakalcetom, ktorí nie sú dialyzovaní, sú vystavení zvýšenému riziku vzniku hypokalciémie

v porovnaní s dialyzovanými pacientmi s ESRD liečenými cinacalcetom, čo môže byť spôsobené nižšími východiskovými hladinami vápnika a/alebo prítomnosťou reziduálnej renálnej funkcie.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) bola randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia hodnotiaca cinacalcet oproti placebo na zníženie rizika celkovej mortality a kardiovaskulárnych udalostí u 3 883 pacientov so sekundárnou HPT a CKD na dialýze. Štúdia nespĺnila primárny cieľ: zníženie rizika celkovej mortality alebo kardiovaskulárnych udalostí vrátane infarktu myokardu, hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris, srdcového zlyhania alebo periférnej vaskulárnej udalosti (HR 0,93; 95 % IS: 0,85; 1,02; $p = 0,112$). V sekundárnej analýze po úprave vzhľadom na východiskové charakteristiky bol HR pre primárny kombinovaný koncový ukazovateľ 0,88; 95 % IS: 0,79; 0,97.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť cinacalcetu na liečbu sekundárnej HPT u pediatrických pacientov s ESRD na dialýze sa hodnotila v dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách a v štúdií s jednou skupinou.

Štúdia 1 bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej 43 pacientov vo veku 6 až < 18 rokov bolo randomizovaných na užívanie buď cinacalcetu ($n = 22$) alebo placebo ($n = 21$). Štúdia sa skladala z 24-týždňového obdobia titrácie dávky, za ktorým nasledovala 6-týždňová fáza hodnotenia účinnosti (efficacy assessment phase, EAP) a 30-týždňové otvorené predĺženie štúdie. Priemerný vek na začiatku bol 13 (rozpätie 6 až 18) rokov. Väčšina pacientov (91 %) užívala na začiatku steroly vitamínu D. Priemerné (SD) koncentrácie iPTH na začiatku boli 757,1 (440,1) pg/ml v skupine s cinacalcetom a 795,8 (537,9) pg/ml v skupine s placebom. Priemerné (SD) korigované koncentrácie celkového sérového vápnika na začiatku boli 9,9 (0,5) mg/dl v skupine s cinacalcetom a 9,9 (0,6) mg/dl v skupine s placebom. Priemerná maximálna denná dávka cinacalcetu bola 1,0 mg/kg/deň.

Percento pacientov, ktorí dosiahli primárny koncový ukazovateľ (≥ 30 % zníženie priemerných plazmatických koncentrácií iPTH počas EAP oproti východiskovej hodnote; v 25. až 30. týždni), bolo 55 % v skupine s cinacalcetom a 19,0 % v skupine s placebom ($p = 0,02$). Priemerné sérové hladiny vápnika počas EAP boli v liečebnej skupine s cinacalcetom v normálnom rozmedzí. Táto štúdia bola predčasne ukončená v dôsledku úmrtia súvisiaceho so závažnou hypokalcémiou v skupine s cinacalcetom (pozri časť 4.8).

Štúdia 2 bola otvorená štúdia, v ktorej bolo 55 pacientov vo veku 6 až < 18 rokov (priemer 13 rokov) randomizovaných na užívanie buď cinacalcetu pridaného k štandardnej liečbe (ŠL, $n = 27$), alebo na ŠL samotnú ($n = 28$). Väčšina pacientov (75 %) užívala na začiatku steroly vitamínu D. Priemerné (SD) koncentrácie iPTH na začiatku boli 946 (635) pg/ml v skupine s cinacalcetom + ŠL a 1 228 (732) pg/ml v skupine so ŠL. Priemerné (SD) korigované koncentrácie celkového sérového vápnika na začiatku boli 9,8 (0,6) mg/dl v skupine s cinacalcetom + ŠL a 9,8 (0,6) mg/dl v skupine so ŠL. 25 pacientov dostalo najmenej jednu dávku cinacalcetu a priemerná maximálna denná dávka cinacalcetu bola 0,55 mg/kg/deň. Štúdia nespĺnila svoj primárny koncový ukazovateľ (≥ 30 % zníženie priemerných plazmatických koncentrácií iPTH počas EAP oproti východiskovej hodnote; v 17. až 20. týždni). Zníženie priemerných plazmatických koncentrácií iPTH ≥ 30 % počas EAP oproti východiskovej hodnote dosiahlo 22 % pacientov v skupine s cinacalcetom + ŠL a 32 % pacientov v skupine so ŠL.

Štúdia 3 bola 26-týždňová otvorená štúdia s jednou skupinou, zameraná na bezpečnosť, s pacientmi vo veku 8 mesiacov až < 6 rokov (priemerný vek 3 roky). Pacienti užívajúci súbežne lieky, o ktorých je známe, že predlžujú korigovaný QT interval, boli zo štúdie vylúčení. Priemerná suchá telesná hmotnosť na začiatku bola 12 kg. Úvodná dávka cinacalcetu bola 0,20 mg/kg. Väčšina pacientov (89 %) užívala na začiatku steroly vitamínu D.

Sedemnášť pacientov užilo najmenej jednu dávku cinacalcetu a 11 dokončilo najmenej 12 týždňov liečby. Ani jeden pacient vo veku 2 - 5 rokov nemal korigovaný sérový vápnik < 8,4 mg/dl (2,1

mmol/l). Koncentrácie iPTH boli znížené o ≥ 30 % oproti východiskovej hodnote u 71 % (12 zo 17) pacientov v štúdiu.

Paratyreoidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza

V jednej štúdiu 46 dospelých pacientov (29 s paratyreoidným karcinómom a 17 s primárnou HPT a závažnou hyperkalcémiou, u ktorých paratyreoidektómia zlyhala alebo bola kontraindikovaná) dostávalo cinakalcet počas maximálne 3 rokov (priemerne 328 dní u pacientov s paratyreoidným karcinómom a priemerne 347 dní u pacientov s primárnou HPT). Cinakalcet sa podával v dávkach od 30 mg dvakrát denne po 90 mg štyrikrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bol pokles hladiny sérového vápnika o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacientov s paratyreoidným karcinómom klesla priemerná hladina sérového vápnika zo 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatiaľ čo u pacientov s primárnou HPT sérové hladiny vápnika klesli z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osemnástich (18) z 29 pacientov (62 %) s paratyreoidným karcinómom a u 15 zo 17 jedincov (88 %) s primárnou HPT sa dosiahlo zníženie sérovej hladiny vápnika o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Do 28-týždňovej, placebo kontrolovanej štúdie bolo zaradených 67 dospelých pacientov s primárnou HPT, ktorí splnili kritériá pre paratyreoidektómiu na základe korigovanej hladiny celkového sérového vápnika $> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), ale $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), ktorí však neboli schopní podstúpiť paratyreoidektómiu. Cinakalcet sa začal podávať v dávke 30 mg dvakrát denne a bol titrovaný na dávku, ktorá udržiavala korigovanú koncentráciu celkového sérového vápnika v normálnom rozmedzí. Významne vyššie percento pacientov liečených cinakalcetom dosiahlo priemernú korigovanú koncentráciu celkového sérového vápnika $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) a pokles o ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) oproti východiskovej hodnote priemernej korigovanej koncentrácie celkového sérového vápnika v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (75,8 % oproti 0 % a 84,8 % oproti 5,9 %, v uvedenom poradí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní cinakalcetu sa maximálna plazmatická koncentrácia cinakalcetu dosiahne približne za 2 až 6 hodín. Na základe porovnaní medzi štúdiami je absolútna biodostupnosť cinakalcetu podávaného nalačno odhadovaná asi na 20 - 25 %. Podávanie cinakalcetu s potravou zvyšuje biodostupnosť cinakalcetu približne o 50 – 80 %. Zvýšenie plazmatickej koncentrácie cinakalcetu je podobné, nezávisle od obsahu tukov v potrave.

Pri dávkach nad 200 mg bola absorpcia saturovaná, pravdepodobne v dôsledku slabej rozpustnosti.

Distribúcia

Distribučný objem je vysoký (približne 1 000 litrov), čo nasvedčuje extenzívnej distribúcii. Cinakalcet sa približne z 97 % viaže na plazmatické proteíny a distribuuje sa len minimálne do červených krviniek.

Po absorpcii klesá koncentrácia cinakalcetu bifázickým spôsobom s iniciálnym polčasom približne 6 hodín a terminálnym polčasom približne 30 až 40 hodín. Rovnovážne hladiny cinakalcetu sa dosahujú do 7 dní s minimálnou kumuláciou. Farmakokinetika cinakalcetu sa nemení časom.

Biotransformácia

Cinakalcet sa metabolizuje prostredníctvom mnohých enzýmov, prevažne CYP3A4 a CYP1A2 (podiel CYP1A2 sa necharakterizoval klinicky). Hlavné cirkulujúce metabolity sú neaktívne.

Na základe *in vitro* údajov je cinakalcet silný inhibítor CYP2D6, ale pri klinicky dosiahnutých koncentráciách nie je inhibítorom iných CYP enzýmov vrátane CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 ani induktorom CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Po podaní 75 mg rádioaktívne značenej dávky zdravým dobrovoľníkom sa cinakalcet rýchlo a extenzívne metabolizoval oxidáciou a následne konjugáciou. Renálna exkrécia metabolitov bola hlavnou cestou eliminácie rádioaktivity. Približne 80 % dávky sa vylúčilo močom a 15 % stolicou.

Linearita/nelinearita

Hodnoty AUC a C_{max} cinakalcetu sa zvyšujú približne lineárne v intervale dávok 30 až 180 mg raz denne.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Ihneď po podaní dávky sa PTH začína znižovať až na minimálnu hodnotu približne 2 až 6 hodín po podaní dávky, čo sa zhoduje s C_{max} cinakalcetu. Následne, keďže hladiny cinakalcetu začínajú klesať, hladiny PTH sa zvyšujú až do 12 hodín po dávke a potom supresia PTH pretrváva približne na konštantnej úrovni až do konca dávkovacieho intervalu jedenkrát denne. V klinických skúšaníach s cinakalcetom boli hladiny PTH merané na konci dávkovacieho intervalu.

Starší ľudia

Nie sú známe žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike cinakalcetu v dôsledku veku.

Renálna insuficiencia

Farmakokinetický profil cinakalcetu u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou renálnou insuficienciou a u pacientov na hemodialýze alebo peritoneálnej dialýze je porovnateľný s profilom u zdravých dobrovoľníkov.

Hepatálna insuficiencia

Ľahká porucha funkcie pečene podstatne neovplyvňuje farmakokinetiku cinakalcetu. V porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene boli priemerné hodnoty AUC cinakalcetu približne 2-násobne vyššie u osôb so stredne ťažkou poruchou a približne 4-násobne vyššie u osôb s ťažkou poruchou. Priemerný polčas cinakalcetu bol predĺžený o 33 % u pacientov so stredne ťažkou a o 70 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Väzba cinakalcetu na proteíny nie je ovplyvnená poruchou funkcie pečene. Keďže dávky sa titrujú pre každého pacienta na základe parametrov bezpečnosti a účinnosti, nie je potrebná ďalšia úprava dávok u osôb s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pohlavie

Klírens cinakalcetu môže byť u žien nižší ako u mužov. Keďže dávky sa titrujú zvlášť pre každého pacienta, nie je nutné ďalej dávku upravovať podľa pohlavia pacienta.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika cinakalcetu sa skúmala u pediatrických pacientov s ESRD na dialýze vo veku 3 až 17 rokov. Po jednorazovej a viacnásobných perorálnych dávkach cinakalcetu raz denne boli plazmatické koncentrácie cinakalcetu (hodnoty C_{max} a AUC po štandardizácii podľa dávky a telesnej hmotnosti) podobné koncentráciám pozorovaným u dospelých pacientov.

Na vyhodnotenie vplyvu demografických charakteristík sa vykonala populačná farmakokinetická analýza. Táto analýza nepreukázala žiadny významný vplyv veku, pohlavia, rasy, plochy telesného povrchu a telesnej hmotnosti na farmakokinetiku cinakalcetu.

Fajčenie

Klírens cinakalcetu je u fajčiarov vyšší než u nefajčiarov pravdepodobne z dôvodu indukcie metabolizmu sprostredkovaného enzýmom CYP1A2. Ak pacient začne alebo skončí s fajčením, plazmatické hladiny cinakalcetu sa môžu zmeniť a môže byť nevyhnutné upraviť dávku lieku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cinakalcet nebol teratogénny pri králikoch, ak sa podával v dávkach vo výške 0,4-násobku (na základe hodnôt AUC) maximálnej dávky u ľudí pri sekundárnej HPT (180 mg denne). Neteratogénna dávka pri potkanoch bola vo výške 4,4-násobku (na základe hodnoty AUC) maximálnej dávky pri sekundárnej HPT. Nezistili sa žiadne účinky na fertilitu u samcov ani samíc po expozícii maximálne 4-násobku ľudskej dávky 180 mg/deň (bezpečná hranica u malej skupiny pacientov, ktorým sa podávala maximálna klinická dávka 360 mg denne, predstavuje približne polovicu dávky uvedenej vyššie).

Pri gravidných potkanoch sa pri najvyššej dávke zaznamenalo mierne zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy. Zníženie hmotnosti plodu sa pozorovalo na potkanoch pri dávkach, ktoré matkám spôsobovali závažnú hypokalcémiu. Cinakalcet prestupoval placentárnou bariérou pri králikoch.

Cinakalcet nevykazoval žiaden genotoxický ani karcinogénny potenciál. Z toxikologických štúdií sú hranice bezpečnosti malé v dôsledku dávky limitujúcej hypokalcémiu pozorovanej na zvieracích modeloch. V štúdiách zameraných na vplyv opakovaných dávok na toxicitu a karcinogenicitu na hlodavcoch bol pozorovaný výskyt katarákt a šošovkových opacít. Tento jav však nebol zaznamenaný v štúdiách so psami ani s opicami a ani v klinických štúdiách, v ktorých sa sledoval vznik katarákt. Známy je výskyt katarákt pri hlodavcoch v dôsledku hypokalcémiu.

V štúdiách *in vitro* boli zistené hodnoty IC₅₀ pre nosič sérotonínu 7-krát vyššie a pre K_{ATP} kanály 12-krát vyššie ako hodnota EC₅₀ pre receptor citlivý na vápnik získaná za rovnakých experimentálnych podmienok. Klinický význam nie je známy, avšak možnosť účinku cinakalcetu na tieto sekundárne ciele nemožno celkom vylúčiť.

V toxikologických štúdiách s mladými psami bol pozorovaný tremor následne po znížení sérového vápnika, eméza, znížená telesná hmotnosť a zvýšenie telesnej hmotnosti, znížený počet erytrocytov, mierny pokles v parametroch kostnej denzitometrie, reverzibilné rozšírenie rastových platničiek dlhých kostí a histologické lymfoidné zmeny (obmedzené na hrudnú dutinu a pripisované chronickému vracaniu). Všetky tieto účinky sa pozorovali na základe hodnôt AUC pri systémovej expozícii, rovnajúcej sa približne expozícii u pacientov na maximálnej dávke na liečbu sekundárnej HPT.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Škrob, predželatinovaný

Celulóza, mikrokryštalická

Povidón

Krosopovidón

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Stearát horečnatý

Filmová vrstva tablety

Laktóza, monohydrát

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Triacetín

Indigokarmín, hlinitý lak (E132)

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný PVC/Aclar //Al blister

Veľkosti balenia: 14, 28, 42, 84 a 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Reddy Holding GmbH

Kobelweg 95

86156 Augsburg

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Cinacalcet Reddy 30 mg filmom obalené tablety:56/0272/21-S

Cinacalcet Reddy 60 mg filmom obalené tablety:56/0273/21-S

Cinacalcet Reddy 90 mg filmom obalené tablety:56/0274/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).