

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

#### Pomocné látky so známym účinkom:

*Cinacalcet PharmSol 30 mg filmom obalené tablety*

Jedna 30mg tableta obsahuje 2,24 mg monohydrátu laktózy.

*Cinacalcet PharmSol 60 mg filmom obalené tablety*

Jedna 60mg tableta obsahuje 4,48 mg monohydrátu laktózy.

*Cinacalcet PharmSol 90 mg filmom obalené tablety*

Jedna 90mg tableta obsahuje 6,72 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

#### Cinacalcet PharmSol 30 mg filmom obalené tablety

zelené, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety, s vyrazeným označením „30“ na jednej strane a bez označenia na strane druhej.

#### Cinacalcet PharmSol 60 mg filmom obalené tablety

zelené, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety, s vyrazeným označením „60“ na jednej strane a bez označenia na strane druhej.

#### Cinacalcet PharmSol 90 mg filmom obalené tablety

zelené, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety, s vyrazeným označením „90“ na jednej strane a bez označenia na strane druhej.

### 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 od 3 rokov a starších s konečným štádiom renálneho ochorenia (ESRD) na udržiavacej dialyzačnej liečbe, u ktorých sekundárna HPT nie je primerane kontrolovaná v rámci štandardnej liečby (pozri časť 4.4).

Cinacalcet PharmSol 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 hyperkalciémie u dospelých pacientov:

- s paratyreoidným karcinómom;
- s primárnou HPT, pre 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 analýzy intaktného PTH (iPTH). Hladiny PTH majú byť vyšetrené najmenej 12 hodín po podaní cinacalcetu. Je potrebné postupovať podľa aktuálnych smerníc pre liečbu.

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 hypokalciémie, odporúča sa nasledujúci postup:

<b>Korigovaná sérová hodnota vápnika alebo klinické príznaky hypokalciémie</b>	<b>Odporúčania</b>
< 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 cinacalcetu.

≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) alebo ak príznaky hypokalcémie 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 hypokalcémie. Liečba sa má opätovne začať použitím 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 ≤ 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
≥ 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 podľa hladín PTH*

Hodnoty PTH sa majú hodnotiť najmenej 12 hodín po podaní cinakalcetu a hodnoty iPTH sa majú merať 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 ≥ 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 hypokalcémie, má sa prijať vhodná úprava dávky, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke 2:

**Tabuľka 2. Úprava dávky u pediatrických pacientov vo veku ≥ 3 až < 18 rokov**

Korigovaná sérová hodnota vápnika alebo klinické príznaky hypokalcémie	Odporúčania na dávkovanie
--	---------------------------

Korigovaná koncentrácia sérového vápnika je na dolnej hranici normálnych hodnôt podľa veku alebo pod ňou <u>alebo</u> ak sa objavia príznaky hypokalcémie, bez ohľadu na hladinu vápnika.	Prerušte liečbu cinacalcetom.*  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 <u>a</u> príznaky hypokalcémie ustúpili.	Obnovte liečbu najbližšou nižšou dávkou. Ak bola liečba cinacalcetom 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 cinacalcetu u detí vo veku menej ako 3 roky pri liečbe sekundárnej hyperparatyreózy neboli stanovené. K dispozícii nie sú dostatočné údaje.

#### Prechod z etelkalcetidu na cinacalcet

Prechod z etelkalcetidu na cinacalcet a príslušné obdobie na vyplavenie liečiva neboli skúmané u pacientov. U pacientov, ktorí ukončili liečbu etelkalcetidom, sa liečba cinacalcetom má začať až potom, ako sa vykonajú aspoň tri následné hemodialýzy, po skončení ktorých sa má merať sérová hladina vápnika. Predtým ako začnete s liečbou cinacalcetom, sa uistite, 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 cinacalcetu u dospelých pacientov je 30 mg dvakrát denne. Dávka cinacalcetu 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 cinacalcetu. Po stanovení udržiavacej dávky sa má hladina sérového vápnika stanovovať každé 2 až 3 mesiace. Po titrácii na maximálnu dávku cinacalcetu sa má sérová hodnota vápnika pravidelne kontrolovať; ak sa nepodarilo udržať klinicky relevantné zníženie sérového vápnika, má sa zväziť ukončenie liečby cinacalcetom (pozri časť 5.1).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť cinacalcetu 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 cinacalcet 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.

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

Cinakalcet od iných spoločností je dostupný aj vo forme granulátu na pediatrické použitie. Deťom, ktoré vyžadujú dávky nižšie než 30 mg, alebo ktoré nedokážu prehltnúť tablety, sa má podať 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 arytmii 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 cinakalcet 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 (korigovaného na albumín) pod dolnou hranicou normálnych hodnôt.

U pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD z angl. 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  $\geq 3$  roky s ESRD na udržiavacej dialyzačnej liečbe, u ktorých sekundárna HPT nie je primerane kontrolovaná štandardnou liečbou, ak je hladina sérového vápnika v hornom rozmedzí referenčného rozpätia hodnôt špecifických pre vek alebo nad ním.

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

Pred začatím podávania cinakalcetu a počas liečby zvážte riziká a prínosy liečby 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 ohľadom sledovania sérového vápnika, dávkovania a spôsobu podávania.

#### *Pacienti s CKD bez dialýzy*

Cinakalcet nie je indikovaný pacientom s CKD bez dialýzy. Výskumné 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 zlyhávania

Prípady hypotenzie a/alebo zhoršenia srdcového zlyhávania 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.

### 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.

### Všeobecné

Adynamické ochorenie kostí sa môže rozvinúť, ak hodnoty hladín PTH sú 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 (ESRD). V klinickej štúdií 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 otvorenom predĺžení tejto štúdie sa nepreukázalo žiadne ďalšie zníženie koncentrácie voľného a celkového testosterónu u pacientov liečených cinakalcetom počas obdobia 3 rokov. Klinický význam týchto redukcí 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 liečba sa má starostlivo monitorovať (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Laktóza

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

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 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 nesmie podať etelkalcetid (pozri časť 4.4).

### Účinok iných liečiv 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 raz denne) nemenilo farmakokinetiku cinakalcetu.

### Účinok cinakalcetu na iné liečivá

Lieky metabolizované prostredníctvom enzýmu P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je silný inhibítor 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, čo je tricyklické antidepresívum metabolizované prevažne enzýmom CYP2D6, sa významne zvýšila expozícia voči 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 perorálne podaným midazolamom (2 mg), ktorý je substrátom pre CYP3A4 a CYP3A5, neovplyvnilo farmakokinetiku midazolamu. Tieto údaje

naznačujú, že cinacalcet 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 cinacalcetu 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). Cinacalcet sa má použiť počas gravidity, len ak potenciálny úžitok z liečby prevyšuje možné riziko pre plod.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa cinacalcet vylučuje do materského mlieka u ľudí. Cinacalcet 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 cinacalcetom.

##### Fertilita

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

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U pacientov užívajúcich cinacalcet boli hlásené závrat a záchvaty, ktoré môžu mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (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 cinacalcet 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 liečbe cinacalcetom v placebom kontrolovaných štúdiách a v štúdiách s jednou skupinou na základe preukázaných 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 zo skúseností po uvedení lieku na trh sú:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Výskyt u pacientov	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Časté*	hypersenzitívne reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	anorexia znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	Časté	kŕče† závrat parestézia bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme*	zhoršenie srdcového zlyhávania† predĺženie QT intervalu a ventrikulárna arytmia sekundárne pri hypokalciémii†
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	infekcia horných dýchacích ciest dyspnoe kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	nauzea vracanie
	Časté	dyspepsia hnačka bolesť brucha bolesť brucha – v hornej časti zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	myalgia svalové spazmy bolesť chrbta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	hypokalciémia† hyperkaliémia 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 zlyhávania*

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 zlyhávania, ktorých frekvencie nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

*Predĺženie QT intervalu a ventrikulárna arytmia sekundárne pri hypokalciémii*

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali počas používania cinakalcetu predĺženie QT intervalu a ventrikulárna arytmia sekundárne pri hypokalciémii, 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 štúdiu s jednou skupinou (pozri časť 5.1). Spomedzi všetkých pediatrických pacientov vystavených cinakalcetu v klinických štúdiách malo spolu 19 pacientov (24,1 %; 64,5 na 100 pacientorokov) najmenej jednu nežiaducu udalosť hypokalciémie. V pediatrickom klinickom skúšaní bol u pacienta so závažnou hypokalciémiou hlásený 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 štúdiu 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 hypokalciémii. V prípade predávkovania pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky hypokalciémie 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 prištítneho telieska 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

##### *Dospelí*

Troch 6-mesačných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií sa zúčastnili dialyzovaní pacienti s ESRD s nekontrolovanou sekundárnou HPT (n = 1 136). Demografické a východiskové charakteristiky zodpovedali populácii dialyzovaných pacientov so sekundárnou HPT. Priemerné východiskové koncentrácie iPTH v týchto 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 na začiatku štúdie steroly vitamínu D a viac ako 90 % užívalo viazače fosfátu. Pozorovalo sa významné zníženie hladiny iPTH, súčinu sérových koncentrácií vápnika a fosforu (Ca x P) a hladín vápnika a fosforu v skupine pacientov liečených cinakalcetom v porovnaní s placebo skupinou so štandardnou starostlivosťou. Tieto 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 cinacalcet v porovnaní so 4 %, 7 % a 6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. U približne 60 % pacientov liečených cinacalcetom 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 %, v uvedenom poradí.

Redukcia iPTH a Ca x P sa udržiavala počas 12 mesiacov liečby. Cinacalcet znižoval iPTH, Ca x P, hladiny vápnika a fosforu nezávisle od východiskových hodnôt iPTH alebo Ca x P, dialyzačnej modalita (peritoneálna versus hemodialýza), 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 (špecifická kostná alkalická fosfatáza, N-telopeptid, kostný obrat a fibróza kostí). Pri dodatočnom vyhodnotení spojených údajov z klinických štúdií trvajúcich 6 a 12 mesiacov bol Kaplan-Meierov odhad fraktúry kostí a paratyreoidektómie nižší v skupine pacientov s cinacalcetom v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Štúdie u nedialyzovaných pacientov s CKD a sekundárnou HPT naznačujú, že cinacalcet 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 cinacalcetom, 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 zlyhávania 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, placebo 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 (východiskový stav) steroly vitamínu D. Východiskové hodnoty priemernej (SD) koncentrácie iPTH boli 757,1 (440,1) pg/ml v skupine s cinacalcetom a 795,8 (537,9) pg/ml v skupine s placebom. Východiskové hodnoty priemernej (SD) korigovanej koncentrácie celkového sérového vápnika 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 ( $\geq 30$  % zníženie priemerných plazmatických koncentrácií iPTH počas EAP, týždeň 25 až 30) oproti východiskovej hodnote; v 55 % v skupine s cinacalcetom a 19,0 % v skupine s placebom ( $p = 0,02$ ). Priemerné sérové hladiny vápnika boli v liečebnej skupine s cinacalcetom v normálnom rozmedzí. Táto štúdia bola predčasne ukončená v dôsledku úmrtia súvisiaceho so závažnou hypokalciémiou 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 (východiskový stav) steroly vitamínu D. Východiskové hodnoty priemernej (SD) koncentrácie iPTH boli 946 (635) pg/ml v skupine s cinakalcetom + ŠL a 1 228 (732) pg/ml v skupine so ŠL. Východiskové hodnoty priemernej (SD) korigovanej koncentrácie celkového sérového vápnika boli 9,8 (0,6) mg/dl v skupine s cinakalcetom + ŠL a 9,8 (0,6) mg/dl v skupine so ŠL. 25 pacientov dostalo najmenej jednu dávku cinakalcetu a priemerná maximálna denná dávka cinakalcetu bola 0,55 mg/kg/deň. Štúdia nespĺnila svoj primárny koncový ukazovateľ ( $\geq 30\%$  zníženie priemerných plazmatických koncentrácií iPTH počas EAP oproti východiskovej hodnote; v 17. až 20. týždni). Zníženie priemerných plazmatických koncentrácií iPTH  $\geq 30\%$  počas EAP oproti východiskovej hodnote dosiahlo 22 % pacientov v skupine s cinakalcetom + 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 užívajúcí 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 cinakalcetu bola 0,20 mg/kg. Väčšina pacientov (89 %) užívala na začiatku (východiskový stav) steroly vitamínu D.

Sedemnást' pacientov užilo najmenej jednu dávku cinakalcetu 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  $\geq 30\%$  oproti východiskovej hodnote u 71 % (12 zo 17) pacientov v štúdií.

#### Paratyreoidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza

V jednej štúdií 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  $\geq 1$  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 pacientov (88 %) s primárnou HPT sa dosiahlo zníženie sérovej hladiny vápnika o  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

Do 28-týždňovej, placebom 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  $\geq 1$  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 nízkej 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 počiatočným biologickým 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. Hlavnou cestou eliminácie rádioaktivity bola renálna exkrécia metabolitov. 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 so závažnou poruchou. Priemerný biologický 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 dávku upravovať podľa pohlavia pacienta.

*Pediatrická populácia:* Farmakokinetika cinakalcetu sa skúmala u dialyzovaných pediatrických pacientov s ESRD 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 liečbe sekundárnej HPT (180 mg denne). Neteratogénna dávka pri potkanoch bola vo výške 4,4-násobku (na základe hodnoty AUC) maximálnej dávky pri liečbe sekundárnej HPT. Nezistili sa žiadne účinky na fertilitu u samcov ani samíc po expozícii maximálne 4-násobku ľudskej dávky 180 mg/deň (hranica bezpečnosti 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 samiciam spôsobovali závažnú hypokalcémiu. U králikov sa preukázalo, že cinakalcet prestupuje placentárnou bariérou.

Cinakalcet nevykazoval žiaden genotoxický ani karcinogénny potenciál. Z toxikologických štúdií sú hranice bezpečnosti malé v dôsledku dávku limitujúcej hypokalcémie pozorovanej u zvierat. V štúdiách zameraných na vplyv opakovaných dávok na toxicitu a karcinogenicitu u hlodavcov 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 hypokalcémie.

V štúdiách *in vitro* boli zistené hodnoty  $IC_{50}$  pre nosič sérotonínu 7-krát vyššie a pre  $K_{ATP}$  kanály 12-krát vyššie ako hodnoty  $EC_{50}$  pre receptor citlivý na vápnik získané 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 sekundárne po znížení sérového vápnika, eméza, zníženie telesnej hmotnosti 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

kukurličný škrob, predželatinovaný (čiastočne)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)  
oxid kremičitý, kolidný, bezvodý (E551)  
stearát horečnatý (E4710b)

#### Obal tablety

hypromelóza 15cP (E464)  
laktóza monohydrát  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín  
FD&C Blue č.2 / hliníkový lak indigokarmínu (E132)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/hliníkové blistre a PVC/PCTFE (Aclar)/hliníkové blistre.

Veľkosť balenia: 28 tabliet v škatuľke.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

PharmSol Europe Limited  
The Victoria Centre Unit 2  
Lower Ground Floor  
Valletta Road, Mosta MST 9012  
MALTA

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Cinacalcet PharmSol 30 mg filmom obalené tablety:	56/0258/22-S
Cinacalcet PharmSol 60 mg filmom obalené tablety:	56/0259/22-S
Cinacalcet PharmSol 90 mg filmom obalené tablety:	56/0260/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022