

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cinacalcet Heaton 30 mg

Cinacalcet Heaton 60 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 30 mg cinacalcetu (vo forme chloridu)

Každá tableta obsahuje 60 mg cinacalcetu (vo forme chloridu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Zelené, oválne bikonvexné obalené tablety (približne 4,5 x 7 mm) s vyrazeným C9CC na jednej strane a 30 na druhej strane.

Zelené oválne bikonvexné obalené tablety (približne 5,5 x 9 mm) s vyrazeným C9CC na jednej strane a 60 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba sekundárnej hyperparatyreózy (HPT) u pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (ESRD) na udržiavacej dialyzačnej liečbe.

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

Redukcia hyperkalciémie u pacientov:

- s paratyroidným 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 pacienti (> 65 rokov)

Odporúčaná úvodná dávka u dospelých pacientov je 30 mg raz denne. Cinacalcet sa má titrovať každé 2 až 4 týždne po maximálnu dávku 180 mg raz denne, pokiaľ sa nedosiahne požadovaná hladina parathormónu (PTH) u dialyzovaných pacientov medzi 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) stanovená pomocou intaktnej analýzy PTH (iPTH). Hodnota PTH má byť vyšetrená najmenej 12 hodín po podaní cinacalcetu. Do úvahy je potrebné brať súčasné odporúčania na liečbu ..

Hodnota PTH má byť stanovená 1 až 4 týždne po začatí liečby alebo úprave dávky cinakalcetu. 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); podávanie cinakalcetu nemení pomer medzi iPTH a biPTH.

Počas titrácie dávky sa majú často monitorovať sérové hladiny vápnika, a to do 1 týždňa po začatí liečby alebo úprave dávky cinakalcetu. Po stanovení udržiavacej dávky sa má sérová hladina vápnika stanovovať približne raz za mesiac. Ak sa sérové hladiny vápnika znížia pod normálnu hranicu, majú sa prijať vhodné opatrenia, vrátane úpravy súbežnej liečby (pozri časť 4.4).

Deti a dospelávajúci

Cinakalcet nie je indikovaný na použitie u detí a dospelávajúcich kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.4).

Paratyreoidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza

Dospelí a starší pacienti (> 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 zahájení 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 hladina vápnika pravidelne kontrolovať; ak sa nepodarilo udržať klinicky relevantné zníženie sérového vápnika, má sa zvážiť ukončenie liečby cinakalcetom (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Cinakalcet nie je indikovaný na použitie u detí a dospelávajúcich kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Úvodnú dávku nie je potrebné upravovať. U pacientov so stredne závažnou až závažnou 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. Odporúča sa užívať cinakalcet s jedlom alebo krátko po jedle, pretože v štúdiách sa preukázalo, že biodostupnosť cinakalcetu sa zvyšuje pri užívaní s jedlom (pozri časť 5.2). Tablety sa majú užívať celé a nerozlomené.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sérový vápnik

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

U dospelých a pediatrických pacientov liečených cinakalcetom sa zaznamenali život ohrozujúce udalosti a fatálne následky súvisiace s hypokalciémiou. Prejavy hypokalciémie môžu zahŕňať

parestézie, myalgie, kŕčovité sťahy, tetaniu a kŕče. Pokles sérového vápnika môže tiež predĺžiť interval QT, čo môže viesť ku komorovej arytmií sekundárne pri hypokalciémii. U pacientov liečených cinakalcetom boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu a komorová arytmiá (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 hypokalciémie (pozri časť 4.2). Sérový vápnik sa má merať v priebehu 1 týždňa po začatí liečby cinakalcetom alebo po úprave dávky. Po stanovení udržiavacej dávky sa má sérový vápnik merať približne raz mesačne.

V prípade, že hladiny sérového vápnika klesnú pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/alebo sa objavia príznaky hypokalciémie, odporúča sa nasledovný manažment:

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.
≤ 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.

Približne 30 % pacientov s CKD na dialýze, ktorým sa podával cinakalcet, malo minimálne jednu hodnotu sérového vápnika menšiu ako 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinakalcet nie je indikovaný u pacientov s CKD bez dialýzy. Štúdie preukázali, že u pacientov s CKD bez dialýzy, liečených cinakalcetom, existuje zvýšené riziko hypokalciémie (sérové koncentrácie vápnika < 2,1 mmol/l [8,4 mg/dl]) 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

V klinických štúdiách sa záchvaty pozorovali u 1,4 % pacientov liečených cinakalcetom a u 0,7 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Príčina zaznamenaného rozdielu v pomere výskytu záchvatov síce nie je jednoznačná, prah pre záchvaty sa znižuje pri významnej redukcii sérových hladín vápnika.

Hypotenzia a/alebo zhoršenie srdcového zlyhania

V sledovaní bezpečnosti po uvedení lieku na trh boli hlásené izolované, idiosynkratické prípady hypotenzie a/alebo zhoršenia srdcového zlyhania u pacientov s poruchou srdcovej funkcie, u ktorých sa kauzálny vzťah s cinakalcetom nedá úplne vylúčiť a môžu byť sprostredkované znížením sérových koncentrácií vápnika. Údaje z klinických štúdií preukázali, že hypotenzia sa vyskytovala u 7 % pacientov liečených cinakalcetom, u 12% pacientov užívajúcich placebo a srdcové zlyhanie sa vyskytovalo u 2 % pacientov liečených cinakalcetom alebo užívajúcich placebo..

Celkové

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 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 redukcí hladiny sérového testosterónu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

Z dôvodu potenciálne 2- až 4-násobne vyšších plazmatických hladín cinakalcetu u pacientov so stredne závažnou až závažnou 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).

4.5 Liekové a iné interakcie

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 užíva cinakalcet má začať alebo prerušiť liečbu silným inhibítorom (napr. ketokonazol, itrakonazol, telitromycín, vorikonazol, ritonavir) alebo induktorom tohto enzýmu (napr. rifampicín) (pozri časť 4.4).

Údaje získané z *in vitro* štúdií 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 zahájená 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 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) (pozri časť 4.4).

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

Dextrometorfán: Opakované dávky 50 mg cinakalcetu zvyšovali AUC 30 mg dextrometorfánu (metabolizované 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 (2mg), 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 prevažuje nad 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 koncentrácií mlieko : plazma. 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 u zvierat sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré nežiaduce reakcie však môžu ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

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	Výskyt	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Časté*	Hypersenzitívne reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia
	Časté	Znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	Časté	Kŕče †
	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
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia
	Časté	Svalové spazmy
	Časté	Bolesť chrbta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Hypokalciémia†
	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 účinkov vrátane angioedému a urtikárie nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

Hypotenzia a/alebo zhoršenie srdcového zlyhania

V sledovaní bezpečnosti po uvedení lieku na trh sa u pacientov s poruchou srdcovej funkcie, liečených cinakalcetom, 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 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

Cinakalcet nie je indikovaný na používanie u pediatrických pacientov. Bezpečnosť a účinnosť cinakalcetu v pediatrickej populácii neboli stanovené. Fatálny prípad sa zaznamenal v pediatrickom klinickom skúšaní u pacienta so závažnou hypokalciémiou (pozri časť 4.4).

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 sa bezpečne podávali pacientom dostávajúcim dialýzu. Predávkovanie cinakalcetom môže viesť k hypokalciémii. V prípade predávkovania majú byť pacienti monitorovaní na príznaky a prejavy 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 antiparatyreoidné hormóny. ATC kód: H05BX01.

Mechanizmus účinku

Receptor citlivý na vápnik na povrchu hlavnej bunky prístítnej 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 placebom kontrolovaných klinických štúdií sa zúčastnili pacienti s ESRD s nekontrolovanou sekundárnou HPT, dostávajúci dialýzu (n = 1 136). Údaje o pacientoch na dialýze so sekundárnou HPT pozostávali z demografických a východiskových charakteristík. 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 skupinu užívajúcu 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 (≤ 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 ≥ 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 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 (špecifická kostná 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 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 HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) bola randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia hodnotiaca chlorid cinacalcetu 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; $p = 0,112$). Po úprave na východiskové charakteristiky v sekundárnej analýze bol HR pre primárny kombinovaný koncový ukazovateľ 0,88; 95% IS: 0,79; 0,97.

Paratyroidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza

V jednej štúdií 46 pacientov (29 s paratyroidným karcinómom a 17 s primárnou HPT a závažnou hyperkalciémiou, u ktorých paratyreoidektómia zlyhala alebo bola kontraindikovaná) dostávalo cinacalcet počas maximálne 3 rokov (priemerne 328 dní u pacientov s paratyroidným karcinómom a priemerne 347 dní u pacientov s primárnou HPT). Cinacalcet 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 (0,25 mmol/l). U pacientov s paratyroidným 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 z 29 pacientov (62 %) s paratyroidným karcinómom a u 15 zo 17 pacientov (88 %) s primárnou HPT sa dosiahlo zníženie sérovej hladiny vápnika o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Do 28-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie bolo zaradených 67 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. Cinacalcet 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 cinacalcetom 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 následnou 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 skúšaniach s cinakalcetom boli hladiny PTH merané na konci dávkovacieho intervalu.

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

Renálna insuficiencia: Farmakokinetický profil cinakalcetu u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou renálnou insuficienciou a u pacientov na hemodialýze alebo peritoneálnej dialýze je porovnateľný s profilom u zdravých dobrovoľníkov.

Hepatálna insuficiencia: Mierna 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 závažnou poruchou a približne 4-násobne vyššie u osôb so závažnou poruchou. Priemerný polčas cinakalcetu bol predĺžený o 33 % u pacientov so stredne závažnou a o 70 % u pacientov so závažnou 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 12 pediatrických pacientov (6-17 rokov) s CKD na dialýze po jednorazovej perorálnej dávke 15 mg. Priemerné hodnoty AUC (23,5 (rozmedzie 7,22 až 77,2) ng*h/ml) a C_{max} (7,26 (rozmedzie 1,80 až 17,4) ng/ml) boli v rámci približne 30 % priemerných hodnôt AUC (33,6 (rozmedzie 4,75 až 66,9) ng*h/ml) a C_{max} (5,42 (rozmedzie 1,41 až 12,7) ng/ml) pozorovaných v jednej štúdií so zdravými dospelými po jednorazovej dávke 30 mg. Z dôvodu obmedzených údajov u pediatrických pacientov nemožno vylúčiť možnosť vyšších expozícií u ľahších/mladších v porovnaní s ťažšími/staršími pediatrickými pacientmi pre určitú dávku cinakalcetu. Farmakokinetika po viacnásobných dávkach u pediatrických pacientov sa neskúmala.

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 u králikov, ak sa podával v dávkach zodpovedajúcich 0,4-násobku (na základe hodnôt AUC) maximálnej dávky u ľudí pri sekundárnej HPT (180 mg denne). Neteratogénna dávka u potkanov zodpovedala 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).

U gravidných samíc potkanov sa zaznamenalo mierne zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy pri najvyššej dávke. Zníženie hmotnosti plodu sa pozorovalo u potkanov pri dávkach, ktoré samiciam spôsobovali závažnú hypokalcémiu. Cinakalcet prestupoval placentárnou bariérou u králikov.

Cinakalcet nevykazoval žiaden genotoxický ani karcinogénny potenciál. Hranice bezpečnosti z toxikologických štúdií sú malé v dôsledku dávku limitujúcej hypokalcémiie, pozorovanej u zvieracích modelov. 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 na psoch ani opiciach a ani v klinických štúdiách, v ktorých sa sledoval vznik katarákt. Známy je výskyt katarákt u hlodavcov v dôsledku hypokalcémiie.

V štúdiách *in vitro* boli zistené hodnoty IC_{50} 7-krát vyššie pre nosič serotonínu a 12-krát vyššie pre KATP kanály ako je hodnota EC_{50} 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Predželatínovaný kukuričný škrob,
mikrokryštalická celulóza (E460),
povidón (K-29/32),
krospovidón (typ A a B),
magnéziumstearát (E572),
koloidný oxid kremičitý, bezvodý.

Filmový obal tablety

Polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný (E1203),
oxid titaničitý (E171),
makrogol (L 4000),
mastenec (E553b),
hlinitý lak indigokarmínu (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

PVC/PE/PVDC/ALU priesvitný blister

Veľkosť balenia: Škatuľky obsahujúce 14, 28 alebo 84 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Heaton k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Cinacalcet Heaton 30 mg: 56/0509/15-S

Cinacalcet Heaton 60 mg: 56/0510/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 2015

Dátum predĺženia registrácie 4.júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021