**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

# 1. NÁZOV LIEKU

CINAMED 30 mg

CINAMED 60 mg

filmom obalené tablety

# 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 30 mg alebo 60 mg cinakalcetu (vo forme chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom:

*CINAMED 30 mg* - Každá 30 mg tableta obsahuje 0,542 mg monohydrátu laktózy.

*CINAMED 60 mg -* Každá 60 mg tableta obsahuje 1,084 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

# 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

CINAMED je svetlozelená, oválna, filmom obalená tableta s označením „30“ alebo „60“ na jednej strane.

Veľkosť 30 mg tablety je približne 8,1 mm x 5,2 mm.

Veľkosť 60 mg tablety je približne 10,0 mm x 6,3 mm.

# 4. KLINICKÉ ÚDAJE

**4.1 Terapeutické indikácie**

Sekundárna hyperparatyreóza

*Dospelí*

Liečba sekundárnej hyperparatyreózy (HPT) u dospelých pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (ESRD, z angl. End Stage Renal Disease) na udržiavacej dialyzačnej liečbe.

*Pediatrická populácia*

Liečba sekundárnej hyperparatyreózy (HPT) u detí od 3 rokov a viac 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).

CINAMED 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 pacienti (> 65 rokov)*

Odporúčaná úvodná dávka u dospelých pacientov je 30 mg raz denne. Dávka lieku CINAMED sa má titrovať každé 2 až 4 týždne po maximálnu dávku 180 mg raz denne, pokým 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 CINAMEDU. Majú sa vziať do úvahy aktuálne odporúčania týkajúce sa liečby.

Hodnota PTH má byť stanovená 1 až 4 týždne po začatí liečby alebo úprave dávky CINAMEDU. PTH sa má monitorovať približne každé 1-3 mesiace počas udržiavacej liečby. Na stanovenie hladín PTH sa môže použiť buď intaktný PTH (iPTH) alebo bio-intaktný PTH (biPTH); liečba CINAMEDOM 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 CINAMEDU 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 CINAMEDU. 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 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 CINAMEDU. |
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), alebo ak príznaky hypokalciémie pretrvávajú a dávku vitamínu D nie je možné zvýšiť | Prerušte podávanie CINAMEDU, až kým sérové hladiny vápnika nedosiahnu 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l), a/alebo kým neustúpia príznaky hypokalciémie.  Liečba sa má opätovne nasadiť pri použití najbližšej najnižšej dávky CINAMEDU. |

*Pediatrická populácia*

Hodnota korigovaného sérového vápnika má byť pred podaním prvej dávky CINAMEDU 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 tabuľka 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 CINAMEDU 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 na základe hladín PTH*

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

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 CINAMEDU znížte na najbližšiu nižšiu úroveň.

• Ak je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), prerušte liečbu CINAMEDOM; keď iPTH bude > 150 pg/ml (15,9 pmol/l), liečbu CINAMEDOM obnovte najbližšou nižšou dávkou. Ak bola liečba CINAMEDOM 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 CINAMEDU.

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 ≥ 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 CINAMEDOM.\*  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 CINAMEDOM 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.

Paratyreoidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza

*Dospelí a starší pacienti (> 65 rokov)*

Odporúčaná úvodná dávka CINAMEDU u dospelých pacientov je 30 mg dvakrát denne. Dávka CINAMEDU 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 na hornú hranicu 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 CINAMEDU. Po stanovení udržiavacej dávky sa má hladina sérového vápnika stanovovať každé 2 až 3 mesiace. Po titrácii na maximálnu dávku CINAMEDU sa má sérová hodnota vápnika pravidelne kontrolovať; ak sa nepodarilo udržať klinicky relevantné zníženie sérového vápnika, má sa zvážiť ukončenie liečby CINAMEDOM (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 CINAMED 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 CINAMED s jedlom alebo krátko po jedle, pretože v štúdiách sa preukázalo, že biodostupnosť cinakalcetu sa zvyšuje pri užívaní s jedlom (pozri časť 5.2).

CINAMED nie je dostupný vo forme granulátu na použitie u pediatrickej populácie. Deti, ktoré vyžadujú nižšie dávky ako 30 mg, alebo ktoré nie sú schopné prehĺtať tablety, majú dostať iný liek s obsahom cinakalcetu vo forme granulátu.

**4.3 Kontraindikácie**

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

Hypokalciémia (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 hypokalciémiou. Prejavy hypokalciémie 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 hypokalciémii. 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 hypokalciémie (pozri časť 4.2). Sérový vápnik sa má merať v priebehu 1 týždňa po začatí liečby CINAMEDOM alebo po úprave dávky.

*Dospelí*

Liečba CINAMEDOM sa nemá začať u pacientov s hodnotou sérového vápnika (prepočítaného 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 CINAMEDU 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 rozpätia 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 hypokalciémie.

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

*Pacienti s chronickým ochorením obličiek (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 hypokalciémie (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 CINAMED, 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

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

Pacientom liečeným CINAMEDOM sa nemá podávať etelkalcetid. Súbežné podávanie môže viesť k závažnej hypokalciémii.

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 CINAMEDOM, má sa znížiť dávka CINAMEDU 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 redukcií 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 CINAMED 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 nemajú 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 CINAMEDU môže viesť k zvýšenému riziku hypokalciémie (pozri časť 4.4). Pacientom liečeným CINAMEDOM sa nemá podávať 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 CINAMEDU, ak pacient užívajúci CINAMED 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 liečivá

Lieky metabolizované prostredníctvom enzýmu P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je silný inhibítor CYP2D6. Úprava dávky súbežne podávaných liekov môže byť potrebná, ak sa CINAMED 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 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 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). CINAMED 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 CINAMEDOM.

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**

U pacientov užívajúcich cinakalcet boli hlásené závraty a záchvaty, ktoré môžu významne ovplyvňovať 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 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 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  Znížená chuť do jedla |
| Poruchy nervového systému | Časté | Kŕče†  Závrat  Parestézia  Bolesť hlavy |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Neznáme\* | Zhoršenie srdcového zlyhania†  Predĺženie QT intervalu a ventrikulárna arytmia sekundárne pri hypokalciémii† |
| Poruchy ciev | Časté | Hypotrenzia |
| 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 zlyhania*

U pacientov s poruchou srdcovej funkcie liečených cinakalcetom sa počas sledovania bezpečnosti po uvedení lieku na trh 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 na trh sa počas používania cinakalcetu zaznamenali 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 pri liečbe sekundárnej HPT u pediatrických pacientov s ESRD na dialýze sa hodnotila v dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách a v štúdii 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 hypokalciémie. V pediatrickom klinickom skúšaní sa u pacienta so závažnou hypokalciémiou 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

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

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

# 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: homeostatiká vápnika, iné antiparatyreoidné 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*

*Dospelí*

Troch 6-mesačných, dvojito zaslepených, placebom 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 ≤ 250 pg/ml (≤ 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 ≥ 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 cinakalcetom, 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 cinakalcet oproti placebu na zníženie rizika celkovej mortality a kardiovaskulárnych udalostí u 3 883 pacientov so sekundárnou HPT a CKD na dialýze. Štúdia nesplnila primárny cieľ: zníženie rizika celkovej mortality alebo kardiovaskulárnych udalostí vrátane infarktu myokardu, hospitalizácie pre nestabilnú angínu pektoris, 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 cinakalcetu na liečbu sekundárnej HPT u pediatrických pacientov s ESRD na dialýze sa hodnotila v dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách a v štúdii 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 cinakalcetu (n = 22) alebo placeba (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 cinakalcetom 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 cinakalcetom a 9,9 (0,6) mg/dl v skupine s placebom. Priemerná maximálna denná dávka cinakalcetu 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 cinakalcetom a 19,0 % v skupine s placebom (p = 0,02). Priemerné sérové hladiny vápnika počas EAP boli v liečebnej skupine s cinakalcetom v normálnom rozmedzí. Táto štúdia bola predčasne ukončená v dôsledku úmrtia súvisiaceho so závažnou hypokalciémiou v skupine s cinakalcetom (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 cinakalcetu 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 cinakalcetom + 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 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 nesplnila 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 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 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 cinakalcetu bola 0,20 mg/kg. Väčšina pacientov (89 %) užívala na začiatku steroly vitamínu D.

Sedemnásť 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 ≥ 30 % oproti východiskovej hodnote u 71 % (12 zo 17) pacientov v štúdii.

*Paratyreoidný karcinóm a primárna hyperparatyreóza*

V jednej štúdii 46 dospelých pacientov (29 s paratyreoidným karcinómom a 17 s primárnou HPT a závažnou hyperkalciémiou, 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 (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 ≥ 1 mg/dl (≥ 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 ≤ 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 udržovala korigovanú koncentráciu celkového sérového vápnika v normálnom rozmedzí. Významne vyššie percento pacientov liečených cinakalcetom dosiahlo priemernú korigovanú koncentráciu celkového sérového vápnika ≤ 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 Cmax 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 Cmax cinakalcetu. Následne, keďže hladiny cinakalcetu začínajú klesať, sa hladiny PTH 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 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 Cmax 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 hypokalciémiu. Cinakalcet prestupoval placentárnou bariérou pri králikoch.

Cinakalcet nevykazoval žiaden genotoxický, ani karcinogénny potenciál. Z toxikologických štúdií sú hranice bezpečnosti malé v dôsledku dávku limitujúcej hypokalciémie 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 hypokalciémie.

V štúdiách *in vitro* boli zistené hodnoty IC50 pre nosič sérotonínu 7-krát vyššie a pre KATP 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 kukuričný
* povidón K-30 (E1201)
* krospovidón Typ A (E1202)
* oxid kremičitý, bezvodý koloidný
* stearát horečnatý (E572)

Filmotvorná vrstva:

* hypromelóza 15 (E464)
* laktóza, monohydrát
* triacetín (E1518)
* oxid titaničitý (E171)
* žltý oxid železitý (E172)
* indigokarmín (E132)

**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**

CINAMED je dostupný v Al/PVC-PE-PVDC blistroch s 30 mg alebo 60 mg filmom obalenými tabletami. Každé blistrové balenie obsahuje 14, 28 alebo 84 tabliet v škatuli.

CINAMED je dostupný v bielej fľaši z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom, vloženej v škatuli. Každá fľaša obsahuje 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**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 REGISTRÁCII

CANDE s.r.o.

E. Belluša 6752/4

921 01 Piešťany

Slovenská republika

# 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

CINAMED 30 mg: 56/0281/19-S

CINAMED 60 mg: 56/0282/19-S

# 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

# 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2019