

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cinacalcet Zentiva 30 mg potahované tablety

Cinacalcet Zentiva 60 mg potahované tablety

Cinacalcet Zentiva 90 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cinacalcet Zentiva 30 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje cinacalceti hydrochloridum 30 mg.

Cinacalcet Zentiva 60 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje cinacalceti hydrochloridum 60 mg.

Cinacalcet Zentiva 90 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje cinacalceti hydrochloridum 90 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Cinacalcet Zentiva 30 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 62,08 mg monohydrátu laktosy.

Cinacalcet Zentiva 60 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 123,97 mg monohydrátu laktosy.

Cinacalcet Zentiva 90 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 186,05 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Cinacalcet Zentiva 30 mg potahované tablety

Světle zelené, oválné, potahované tablety o rozměru 6,24 x 9,93 mm, s označením „30“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

Cinacalcet Zentiva 60 mg potahované tablety

Světle zelené, oválné, potahované tablety o rozměru 7,97 x 12,80 mm s označením „60“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

Cinacalcet Zentiva 90 mg potahované tablety

Světle zelené, oválné, potahované tablety o rozměru 9,16 x 14,48 mm s označením „90“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Sekundární hyperparatyreóza

##### *Dospělí pacienti*

Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných dospělých pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin.

##### *Pediatrická populace*

Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných dětí ve věku 3 let a starších v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou (viz bod 4.4).

Podle potřeby může být přípravek Cinacalcet Zentiva součástí léčebného režimu spolu s vazači fosfátů a/nebo s deriváty vitamínu D (viz bod 5.1).

#### Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza u dospělých pacientů

Léčba hyperkalcemie u dospělých pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek.
- s primární hyperparatyreózou (HPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyreoidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### Sekundární hyperparatyreóza

##### *Dospělí a starší pacienti (> 65 let)*

Doporučovaná počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka přípravku Cinacalcet Zentiva má být upravována každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150-300 pg/ml (15,9 –31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH assay). Hladina PTH má být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání přípravku Cinacalcet Zentiva, viz bod aktuální směrnice léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky přípravku Cinacalcet Zentiva. Dále je třeba PTH kontrolovat přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Ke stanovení hladiny PTH lze použít měření intaktního PTH (iPTH) nebo bio-intaktního PTH (biPTH); podávání přípravku Cinacalcet Zentiva nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

##### *Úprava dávkování na základě hladin kalcia v séru*

Hladiny korigovaného kalcia v séru mají být měřeny a monitorovány a mají být stejné nebo vyšší než spodní hranice normálního rozmezí před podáním první dávky přípravku Cinacalcet Zentiva (viz bod 4.4). Rozsah normálních hladin kalcia se může lišit v závislosti na metodách, které používá místní laboratoř.

Hladinu kalcia v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby přípravkem Cinacalcet Zentiva nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky má být hladina kalcia v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. V případě, že hladiny korigovaného sérového kalcia klesnou pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/nebo se objeví příznaky hypokalcemie, je doporučeno následující opatření:

<b>Korigovaná hladina kalcia v séru nebo klinické příznaky hypokalcemie</b>	<b>Doporučení</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), nebo při klinických příznacích hypokalcemie	Dle klinického posouzení mohou být použity na zvýšení sérové koncentrace hladiny kalcia vazače fosfátů obsahující kalcium, steroly vitamínu D a/nebo úprava koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají i přes snahu zvýšit hladiny sérového kalcia	Snižte nebo přerušte podávání přípravku Cinacalcet Zentiva.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají a dávku vitamínu D není možné zvýšit	Přerušte podávání přípravku Cinacalcet Zentiva, dokud sérové hladiny kalcia nedosáhnou 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) a/nebo dokud neustoupí příznaky hypokalcemie. Léčba má být znovu zahájena užitím druhé nejnižší dávky přípravku Cinacalcet Zentiva.

#### *Pediatrická populace*

Korigovaná hladina kalcia v séru má být před podáním první dávky přípravku Cinacalcet Zentiva v horní hranici referenčního intervalu specifikovaného podle věku nebo nad ní a pečlivě sledována (viz bod 4.4). Normální rozmezí kalcia se liší v závislosti na metodách používaných místní laboratoří a věku dítěte/pacienta.

Doporučená zahajovací dávka u dětí ve věku od 3 let a starších až mladších 18 let je ≤ 0,20 mg/kg jednou denně na základě suché tělesné hmotnosti pacienta (viz tabulka 1). Dávka může být zvýšena, aby se dosáhlo požadovaného cílového rozsahu iPTH. Dávka má být zvyšována postupně prostřednictvím dostupných úrovní dávek (viz tabulka 1) ne častěji než každé 4 týdny. Dávka může být zvýšena až na maximální dávku 2,5 mg/kg/den, která nesmí překročit celkovou denní dávku 180 mg.

Tabulka 1: Denní dávka přípravku Cinacalcet Zentiva u pediatrických pacientů

<b>Suchá hmotnost pacienta (kg)</b>	<b>Úvodní dávka (mg)</b>	<b>Dostupné sekvenční úrovně dávek (mg)</b>
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 základě hladin PTH*

Hladiny PTH mají být hodnoceny nejméně 12 hodin po podání přípravku Cinacalcet Zentiva a hodnoty iPTH mají být měřeny 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo úpravě dávkování přípravku Cinacalcet Zentiva.

Dávka má být upravena na základě iPTH, jak je uvedeno níže:

- Jestliže je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) a ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), snižte dávku přípravku Cinacalcet Zentiva na další nižší dávku.
- Jestliže je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), ukončete léčbu přípravkem Cinacalcet Zentiva, léčbu přípravkem Cinacalcet Zentiva znovu zahajte další nižší dávkou, jakmile je iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Jestliže byla léčba přípravkem Cinacalcet zastavena po dobu delší než 14 dní, léčbu opět zahajte doporučenou počáteční dávkou.

#### *Úprava dávky na základě hladin kalcia v séru*

Hodnota kalcia v séru má být změřena do 1 týdne po zahájení léčby nebo úpravě dávky přípravku Cinacalcet Zentiva.

Jakmile je stanovena udržovací dávka, doporučuje se týdenní měření kalcia v séru. Hodnoty kalcia v séru u pediatrických pacientů mají být udržovány v normálním rozmezí. Jestliže se hladiny kalcia v séru sníží pod normální rozmezí nebo se vyskytnou příznaky hypokalcemie, je potřeba učinit vhodné kroky pro úpravu dávkování, jak je uvedeno níže v tabulce 2:

Tabulka 2: Úprava dávkování u pediatrických pacientů ve věku  $\geq 3$  až  $< 18$  let

<b>Korigovaná hodnota kalcia v séru nebo klinické příznaky hypokalcemie</b>	<b>Doporučené dávkování</b>
Korigovaná hodnota kalcia v séru stejná nebo nižší než normální hodnota stanovená podle věku, nebo pokud se objeví příznaky hypokalcemie bez ohledu na hladinu kalcia.	Zastavte léčbu přípravkem Cinacalcet Zentiva.* Podávejte doplňky kalcia, fosfátové vazače obsahující vápník a/nebo steroly vitamínu D, podle klinické indikace.
Celkové korigované sérové kalcium je vyšší než spodní limit normální hodnoty stanovené podle věku a příznaky hypokalcemie se vyřešily.	Léčbu znovu zahajte další nižší dávkou. Pokud byla léčba přípravkem Cinacalcet Zentiva zastavena po dobu delší než 14 dní, léčbu znovu zahajte doporučenou počáteční dávkou. Jestliže pacient před ukončením léčby dostával nejnižší dávku (1 mg/den), léčbu znovu zahajte stejnou dávkou (1 mg/den).

\* Jestliže byla léčba zastavena, má být korigované kalcium v séru měřeno během 5 až 7 dnů.

Bezpečnost a účinnost cinacalcetu nebyly u dětí ve věku do 3 let pro léčbu sekundární hyperparatyreózy stanoveny. Nejsou dostupné dostatečné údaje.

#### Převedení z etelkalcetidu na přípravek Cinacalcet Zentiva

Převedení z etelkalcetidu na přípravek Cinacalcet Zentiva a odpovídající wash out perioda nebyly dosud u pacientů studovány. U pacientů, kteří ukončili léčbu etelkalcetidem, se nemá přípravek Cinacalcet Zentiva nasazovat, dokud neabsolvují alespoň tři následné hemodialýzy. Poté se změní hladina vápníku v séru. Před zahájením léčby přípravkem Cinacalcet Zentiva se ujistěte, že hladiny vápníku v séru jsou v normálním rozmezí (viz body 4.4 a 4.8).

#### Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

##### *Dospělí a starší pacienti (> 65 let)*

Doporučovaná počáteční dávka přípravku Cinacalcet Zentiva pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka přípravku Cinacalcet Zentiva má být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového kalcia klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina kalcia v séru má být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky přípravku Cinacalcet Zentiva. Po dosažení udržovací dávky má být sérové kalcium kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek přípravku Cinacalcet Zentiva má být hladina kalcia v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Cinacalcet Zentiva (viz bod 5.1).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost cinacalcetu nebyly u dětí pro léčbu karcinomu příštítných tělísek a primární hyperparatyreózy stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Porucha funkce jater

Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Cinacalcet Zentiva užíván s opatrností a během titrace dávky a při pokračující léčbě je třeba pacienty pečlivě monitorovat (viz bod 4.4 a 5.2).

## **Způsob podání**

Přípravek je určen k perorálnímu podání.

Tablety se mají užívat celé, nemají se žvýkat, drtit nebo dělit.

Přípravek Cinacalcet Zentiva se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinacalcetu, je-li užíván se stravou (viz bod 5.2).

Děti, které vyžadují nižší dávky než 30 mg, nebo pacienti, kteří nejsou schopni polykat tablety, mají dostat jinou vhodnou lékovou formu, která je dostupná na trhu.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypokalcemie (viz body 4.2 a 4.4).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sérové kalcium

U dospělých a pediatrických pacientů léčených cinacalcetem byly zaznamenány život ohrožující příhody a fatální následky související s hypokalcemií. Hypokalcemie se může projevit paresteziemi, bolestmi svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi. Pokles sérového kalcia může rovněž prodloužit QT interval, což může vést ke komorové arytmii sekundárně vzhledem k hypokalcemii. U pacientů léčených cinacalcetem byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a komorové arytmie (viz bod 4.8). U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako je například známý vrozený syndrom dlouhého QT intervalu nebo užívání léků způsobujících prodloužení QT intervalu, je třeba opatrnosti.

Vzhledem k tomu, že cinacalcet hladinu sérového kalcia snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcemie (viz bod 4.2). Sérové kalcium má být měřeno do 1 týdne po zahájení léčby cinacalcetem nebo po úpravě dávky.

### *Dospělí pacienti*

Léčba cinacalcetem nesmí být zahájena u pacientů s hladinou sérového kalcia (korigováno k albuminu) pod spodní hranicí normálního rozmezí.

U dialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kterým byl podáván cinacalcet, mělo přibližně 30 % pacientů minimálně jednu hodnotu sérového kalcia nižší než 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

### *Pediatrická populace*

Léčba sekundární HPT cinacalcetem má být zahájena pouze u dětí ve věku od 3 let a starších s ESRD na udržovací dialyzační terapii, u nichž sekundární HPT není dostatečně kontrolována standardní léčbou, a s hodnotou sérového kalcia v horní hranici referenčního intervalu specifikovaného podle věku nebo nad ní. Během léčby cinacalcetem pečlivě sledujte hladiny kalcia v séru (viz bod 4.2) a dodržování léčby cinacalcetem pacientem. Nezahajujte léčbu cinacalcetem, nebo nezvyšujte dávku, jestliže máte podezření, že není léčba dodržována.

Před zahájením podávání cinacalcetu a během léčby zvažte rizika a přínosy léčby a schopnost pacienta dodržovat doporučení pro sledování a řízení rizika hypokalcemie.

Informujte pediatrické pacienty a/nebo jejich pečovatele o příznacích hypokalcemie a o významu dodržování pokynů týkajících se sledování sérového kalcia, dávkování a způsobu podání.

### *Nedialyzovaní pacienti s chronickým onemocněním ledvin*

Cinacalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených cinacalcetem je zvýšené riziko hypokalcemie (sérové hladiny kalcia < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinacalcetem, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové ledvinné funkce.

### Křeče

U pacientů léčených cinakalcetem byly hlášeny případy křečí (viz bod 4.8). Prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia. Proto mají být hladiny sérového kalcia pečlivě monitorovány u pacientů léčených cinakalcetem, zvláště u pacientů s křečemi v anamnéze.

### Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

U pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet byly hlášeny případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání, u kterých nemůže být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin kalcia (viz bod 4.8).

### Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Cinakalcet podávejte s opatrností pacientům, kteří dostávají další léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují hladiny sérového kalcia. Pečlivě sledujte hladinu sérového kalcia (viz bod 4.5).

Pacientům, kterým je podáván cinakalcet, se nesmí podávat etelkalcetid. Současné podání může mít za následek závažnou hypokalcemii.

### Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5 násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených přípravkem Cinacalcet Zentiva pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku cinakalcetu a/nebo derivátů vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

### Hladiny testosteronu

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin bývají hladiny testosteronu často sníženy. V klinické studii dialyzovaných dospělých pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3 % u pacientů léčených cinakalcetem a o 16,3 % u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených cinakalcetem zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam tohoto poklesu sérového testosteronu není znám.

### Porucha jaterních funkcí

Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byl přípravek Cinacalcet Zentiva u těchto pacientů užívána s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz bod 4.2 a 5.2).

### Monohydrát laktosy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují hladiny sérového kalcia

Současné podávání cinakalcetu a jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium, může vést ke zvýšenému riziku hypokalcemie (viz bod 4.4). Pacientům užívajícím cinakalcet nesmí být podáván etelkalcetid (viz bod 4.4).

### Účinek jiných léčiv na cinakalcet

Cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinakalcetu. Jestliže pacient užívající cinakalcet zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itraconazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování cinakalcetu upravit

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36–38 % vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxaminu, ciprofloxacinu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebylo zkoumáno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

#### *Calcium carbonicum*

Současné podávání uhličitanu vápenatého (calcium carbonicum - jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

#### *Sevelamer*

Současné podávání sevelameru (2400 mg třikrát denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

#### *Pantoprazol*

Současné podávání pantoprazolu (80 mg jednou denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

### Účinek cinakalcetu na jiná léčiva

Léčivé přípravky metabolizované enzymem P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li cinakalcet podáván s individuálně dávkovanými látkami s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin)

#### *Desipramin*

Souběžné podávání 90 mg cinakalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením CYP2D6, významně zvýšilo hladiny desipraminu, a to až 3,6krát (90% interval spolehlivosti od 3,0 do 4,4) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

#### *Dextromethorfan*

Opakované dávky 50 mg cinakalcetu zvýšily 11násobně AUC 30 mg dextromethorfanu (primárně metabolizovaného prostřednictvím CYP2D6) u extenzivních metabolizátorů prostřednictvím CYP2D6.

#### *Warfarin*

Opakované perorální podání cinakalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII) warfarinu.

Absence účinku cinakalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání pacientům signalizuje, že cinakalcet není u člověka induktorem CYP3A4, CYP1A2 nebo CYP2C9.

#### *Midazolam*

Současné podávání cinakalcetu (90 mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinakalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP3A5, jako jsou některá imunosupresiva, včetně cyklosporinu a takrolimu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku cinakalcetu na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly účinky na fertilitu pozorovány.

## Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinacalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkaních a králíciích neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu hmotnosti plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici (viz bod 5.3). Přípravek Cinacalcet Zentiva se má během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

## Kojení

Není známo, zda je cinacalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinacalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko: plazma. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii přípravkem Cinacalcet Zentiva, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Závratě a záchvaty, které mohou mít zásadní vliv na schopnosti řídit a obsluhovat stroje, byly hlášeny u pacientů užívajících cinacalcet (viz bod 4.4).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

#### *Sekundární hyperparatyreóza, karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza*

Na základě dostupných údajů od pacientů užívajících cinacalcet v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky nauzea a zvracení. Nauzea a zvracení byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů přechodného charakteru. Přerušování terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo způsobeno především nauzeou a zvracením.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinacalcetem v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích na podkladě prokazaného stanovení příčinných souvislostí, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Četnost výskytu nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií a po uvedení přípravku na trh je:

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Četnost výskytu</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté	Křeče <sup>1</sup> , závratě, parestezie, bolest hlavy
Srdeční poruchy	Není známo*	Zhoršení srdečního selhání <sup>1</sup> , prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii <sup>1</sup>
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Infekce horních cest dýchacích, dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, zvracení
	Časté	Dyspepsie, průjem, bolest břicha, bolest nadbřišku, zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie, svalové křeče, bolest zad

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
Vyšetření	Časté	Hypokalcemie <sup>1</sup> , hyperkalemie, snížené hladiny testosteronu <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Viz bod 4.4.

\* Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hypersenzitivní reakce*

Po uvedení cinakalcetu na trh byly zaznamenány hypersenzitivní reakce zahrnující angioedém a kopřivku. Frekvenci jednotlivých účinků včetně angioedému a kopřivky nelze z dostupných údajů odhadnout.

##### *Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání*

U pacientů se zhoršenou srdeční funkcí byly při sledování bezpečnosti po uvedení na trh hlášeny idiosynkratické případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání. Frekvenci těchto účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

##### *Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii*

Po uvedení cinakalcetu na trh bylo zaznamenáno prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii, jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit (viz bod 4.4).

##### Pediatriká populace

Bezpečnost cinakalcetu pro léčbu sekundární HPT u pediatrických dialyzovaných pacientů s ERSĐ byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a jedné jednoramenné studii (viz bod 5.1). Ze všech pediatrických subjektů vystavených cinakalcetu v klinických studiích mělo celkem 19 subjektů (24,1 %; 64,5 na 100 paciento-roků) alespoň jednu nežádoucí příhodu hypokalcemie. U pacienta se závažnou hypokalcemií v pediatrické klinické studii byl hlášen fatální případ (viz bod 4.4).

Cinakalcet má být u pediatrických pacientů použit jen tehdy, jestliže potenciální přínos odůvodňuje potenciální riziko.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Dávky titrované až do dávky 300 mg jednou denně byly podávány dialyzovaným dospělým pacientům bez nežádoucích účinků. V klinické studii byla pediatrickému dialyzovanému pacientovi předepsána denní dávka 3,9 mg/kg s následnou mírnou bolestí žaludku, nauzeou a zvracením.

Předávkování cinakalcetem může vyvolat hypokalcemii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným příznakům hypokalcemie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinakalcetu na bílkoviny není hemodialýza při předávkování účinná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující homeostázu vápníku, antiparatyreoidální přípravky.  
ATC kód: H05BX01.

#### Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinacalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny kalcia v séru. Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinacalcetu.

Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace kalcia v séru během intervalu mezi dávkami konstantní.

#### Sekundární hyperparatyreóza

##### *Dospělí pacienti*

Uskutečnily se tři šestiměsíční, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s neléčenou sekundární hyperparatyreózou v konečném stádiu onemocnění ledvin (n=1 136). Demografické a základní vstupní znaky byly typické pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou. Střední hodnota vstupní hladiny iPTH, zahrnující všechny 3 studie, byla 733 pg/l (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinacalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. 66 % pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitamínu D a více než 90 % užívalo vazače fosfátů. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového kalcia a fosforu (Ca x P), kalcia a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinacalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly shodné ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo základního kritéria úspěšnosti (definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) dosaženo u 41 %, 46 % a 35 % pacientů užívajících cinacalcet ve srovnání s 4 %, 7 % a 6 % pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o  $\geq$  30 % bylo dosaženo přibližně u 60 % pacientů, kteří užívali cinacalcet, a tento účinek byl shodný u celého spektra vstupních hodnot iPTH. Střední pokles sérového Ca x P, kalcia a fosforu byl 14 %, 7 % a 8 % v jednotlivých studiích.

Pokles iPTH a Ca x P přetrvával po dobu 12 měsíců léčby. Cinacalcet snižoval iPTH, Ca x P, hladinu kalcia a fosforu bez ohledu na počáteční hodnoty iPTH nebo Ca x P, způsob dialýzy (peritoneální dialýza versus hemodialýza), trvání dialýzy, nebo zda pacient užíval deriváty vitamínu D, či nikoli.

Snížení hladiny PTH bylo spojeno s nesignifikantním poklesem markerů kostního metabolismu (specifický kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-telopeptid, obměna kostní hmoty [bone turnover] a kostní fibróza). Podle dodatečného vyhodnocení souhrnných údajů za 6 a 12 měsíců klinických studií byl Kaplan-Meierův odhad pro zlomeniny kostí a paratyreoidektomie nižší ve skupině užívající cinacalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinacalcet snížil hladinu PTH v jejich případech stejně jako u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s ledvinným selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinacalcet, jsou více ohroženi hypokalcemií, než cinacalcetem léčení pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie, která u 3 883 dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou a chronickým onemocněním ledvin hodnotila, zda léčba cinacalcetem ve srovnání s placebem snižuje riziko úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárních příhod. Studie nedosáhla primárního cíle, tj. neprokázala snížení rizika úmrtí ze všech příčin nebo kardiovaskulárních příhod, které zahrnovaly infarkt myokardu,

hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris, srdeční selhání nebo periferní vaskulární příhodu (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Po úpravě na vstupní charakteristiky byl HR pro primární složený cíl 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

### Pediatriká populace

Účinnost a bezpečnost cinakalcetu v léčbě sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných pediatrických pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly hodnoceny ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a jedné jednoramenné studii.

Studie 1 byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se 43 pacienty ve věku 6 – 18 let, kteří byli randomizováni k užívání cinakalcetu (n = 22) nebo placebo (n = 21). Studie zahrnovala 24týdenní periodu titrace dávky následovaná 6týdenní fází hodnotící účinnost (EAP) a 30týdenním nezaslepeným prodloužením. Průměrný věk při vstupu do studie byl 13 let (s rozmezím 6 až 18). Většina pacientů (91 %) užívala při vstupu do studie steroly vitamínu D. Průměrné koncentrace iPTH (SD) při vstupu do studie byly 757,1 (440,1) pg/ml ve skupině s cinakalcetem a 795,8 (537,9) pg/ml ve skupině s placebem. Průměrné (SD) koncentrace celkového korigovaného kalcia v séru byly při vstupu do studie 9,9 (0,5) mg/dl ve skupině s cinakalcetem a 9,9 (0,6) mg/dl ve skupině s placebem. Průměrná maximální denní dávka cinakalcetu byla 1,0 mg/kg/den.

Procento pacientů, kteří dosáhli primárního cíle ( $\geq 30\%$  snížení průměrné plazmatické hladiny iPTH od vstupu do studie v průběhu EAP; v týdnech 25 až 30), bylo 55 % ve skupině s cinakalcetem a 19 % ve skupině s placebem (p = 0,02). Průměrné hladiny kalcia v séru během EAP byly ve skupině s cinakalcetem v rozmezí normálních hodnot. Tato studie byla předčasně ukončena z důvodu úmrtí se závažnou hypokalcemií ve skupině cinakalcetu (viz bod 4.8.).

Studie 2 byla otevřená studie s 55 pacienty ve věku 6 až 18 let (v průměru 13 let) randomizovanými k užívání cinakalcetu spolu se standardní léčbou (SOC, n = 27), nebo pouze k SOC (n = 28). Většina pacientů (75 %) užívala při vstupu do studie steroly vitamínu D. Průměrné koncentrace iPTH (SD) při vstupu do studie byly ve skupině s cinakalcetem + SOC 946 (635) pg/ml a 1228 (732) pg/ml ve skupině SOC. Průměrné koncentrace (SD) celkového korigovaného kalcia v séru byly 9,8 (0,6) mg/dl ve skupině s cinakalcetem + SOC a 9,8 (0,6) mg/dl ve skupině SOC. Alespoň jednu dávku cinakalcetu dostalo 25 subjektů a průměrná maximální denní dávka cinakalcetu byla 0,55 mg/kg/den. Studie nedosáhla primárního cíle ( $\geq 30\%$  snížení průměrné plazmatické hladiny iPTH z výchozích hodnot v průběhu EAP; v týdnech 17 až 20). Snížení průměrné plazmatické hladiny iPTH o  $\geq 30\%$  během EAP z výchozích hodnot bylo dosaženo u 22 % pacientů ve skupině s cinakalcetem + SOC a 32 % ve skupině SOC.

Studie 3 byla 26týdenní, otevřená, jednoramenná, bezpečnostní studie u pacientů ve věku od 8 měsíců do < 6 let (průměrný věk 3 roky). Pacienti užívajících současně léky, o kterých je známo, že prodlužují korigovaný QT interval, byli ze studie vyloučeni. Průměrná suchá hmotnost byla při vstupu do studie 12 kg. Počáteční dávka cinakalcetu byla 0,20 mg/kg. Většina pacientů (89 %) užívala při vstupu do studie steroly vitamínu D.

Alespoň jednu dávku cinakalcetu dostalo 17 pacientů a 11 dokončilo alespoň 12 týdnů léčby. Nikdo ve věku 2–5 let neměl korigované sérové kalcium < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Koncentrace iPTH byly sníženy o  $\geq 30\%$  ze vstupních hodnot u 71 % (u 12 ze 17) pacientů ve studii.

### Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V jedné studii užívalo cinakalcet 46 dospělých pacientů (29 s karcinomem příštítného tělíska a 17 s primární HPT a závažnou hyperkalcemií, u kterých paratyreoidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT). Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Základním ukazatelem studie byl pokles hladiny sérového kalcia o  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla střední hladina sérového kalcia ze 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osmnácti (18) z 29 pacientů (62 %) s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88 %) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového kalcia o  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

Do 28týdenní placebem kontrolované studie bylo zahrnuto 67 dospělých pacientů s primární HPT, kteří splnili kritéria pro paratyreoidektomii na základě korigovaných celkových sérových hladin vápníku ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) a  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)), ale kteří paratyreoidektomii nemohli podstoupit. Podávání cinakalcetu bylo zahájeno dávkou 30 mg dvakrát denně, která byla titrována k udržení korigované celkové koncentrace sérového vápníku v normálním rozmezí. Signifikantně vyšší procento pacientů léčených cinakalcetem dosáhlo středních korigovaných celkových sérových koncentrací vápníku  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) a poklesu střední korigované celkové koncentrace sérového vápníku  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) oproti výchozím hodnotám ve srovnání s pacienty na placebo (75,8 % versus 0 %, resp. 84,8 % versus 5,9 %).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání cinakalcetu dosáhne cinakalcet maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2-6 hodin. Na podkladě srovnávacích studií je absolutní biologická dostupnost cinakalcetu podávaného nalačno odhadována asi na 20-25 %. Podání přípravku Cinacalcet Zentiva současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50-80 %. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

Při dávkách nad 200 mg byla absorpce saturovaná, pravděpodobně důsledkem špatné rozpustnosti.

### Distribuce

Distribuční objem je vysoký (přibližně 1 000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinacalcet se váže přibližně z 97 % na plazmatické bílkoviny a do červených krvinek proniká minimálně.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a terminálním poločasem 30-40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem.

### Biotransformace

Cinacalcet je metabolizován různými enzymy, převážně CYP3A4 a CYP1A2 (podíl CYP1A2 nebyl klinicky specifikován). Hlavní metabolity v oběhu jsou inaktivní.

Podle údajů získaných *in vitro* je cinacalcet silný inhibitor CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 ani induktory CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

### Eliminace

Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinacalcet rychle a rozsáhle metabolizován oxidací a následnou konjugací. Vylučování metabolitů ledvinami byla převládající cesta eliminace radioaktivity. Asi 80 % dávky se objevilo v moči a 15 % ve stolici.

### Linearita/nelinearita

Hodnoty AUC a  $C_{max}$  cinakalcetu se zvyšují přibližně lineárně v rozmezí dávek 30 až 180 mg jednou denně.

## Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Krátce po podání dávky se hladina PTH začíná snižovat až na minimální hodnotu přibližně 2 až 6 hodin po podání dávky, což odpovídá  $C_{max}$  cinakalcetu. Poté, co hladiny cinakalcetu začnou klesat, se hladiny PTH zvyšují až do 12 hodin po dávce a potom suprese PTH zůstává přibližně konstantní až do konce dávkovacího intervalu jedenkrát denně. V klinických studiích s cinakalcetem byly hladiny PTH měřeny na konci dávkovacího intervalu.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší pacienti*

Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice cinakalcetu v závislosti na věku.

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetický profil cinakalcetu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou renálních funkcí a u pacientů hemodialyzovaných nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

### *Porucha jaterních funkcí*

Lehké poškození jater ztlačně neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinakalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkým poškozením jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkým poškozením jater. Střední poločas cinakalcetu je prodloužen o 33 %, respektive 70 % u pacientů se středně závažným, respektive těžkým poškozením jater. Poškození jaterních funkcí nemá vliv na vazbu cinakalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování upravuje individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, není u pacientů s poškozením jater žádná další úprava dávky nutná (viz bod 4.2 a 4.4).

### *Pohlaví*

Clearance cinakalcetu může být u žen nižší než u mužů. Vzhledem k tomu, že dávka se stanovuje individuálně, není nutné dávku dále upravovat podle pohlaví pacienta.

### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika cinakalcetu byla zkoumána u pediatrických dialyzovaných pacientů ve věku 3 až 17 let s ERSD. Po jednorázovém a opakovaném perorálním podávání cinakalcetu jednou denně byly plazmatické koncentrace cinakalcetu (hodnoty  $C_{max}$  a AUC po normalizaci podle dávky a hmotnosti) podobné těm pozorovaným u dospělých pacientů.

Byla provedena populační farmakokinetická analýza s cílem vyhodnotit účinky demografických charakteristik. Tato analýza neprokázala významný vliv věku, pohlaví, rasy, velikosti povrchu těla a tělesné hmotnosti na farmakokinetiku cinakalcetu.

### *Kouření*

Clearance cinakalcetu je u kuřáků vyšší než u nekuřáků, pravděpodobně indukcí metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinakalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Cinakalcet neměl teratogenní účinky na králíky, kterým byl podáván 0,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky pro člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka -180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

U březích potkaních samic byl při nejvyšších dávkách pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti a příjmu potravy. Pokles váhy plodu byl zjištěn u těchto samic při dávkách vyvolávajících těžkou hypokalcemii. Bylo prokázáno, že cinakalcet prochází placentární bariérou u králíků.

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinakalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou úzké kvůli hypokalcemii, která byla pozorována u zvířat a která limituje dávku. Ve studiích s hlodavci, zaměřených na vliv opakovaně podávané dávky na toxicitu a karcinogenicitu, byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán ve studiích provedených se psy ani s opicemi a nebyl pozorován ani v humánních klinických studiích, kde patřil možný vznik katarakty ke sledovaným parametrům. Je známo, že katarakty se mohou vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcemie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěny hodnoty IC<sub>50</sub> pro serotoninový přenašeč 7krát vyšší a pro K<sub>ATP</sub> kanály 12krát vyšší než EC<sub>50</sub> pro kalciový receptor získaná za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinakalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

Ve studiích toxicity u mladých psů byl pozorován třes v důsledku snížení kalcia v séru, zvracení, snížení nebo zvýšení tělesné hmotnosti, snížený počet červených krvinek, mírné snížení parametrů kostní denzitometrie, reverzibilní rozšíření růstových destiček dlouhých kostí a histologické změny lymfatických uzlin (omezené na hrudní dutinu a připisované chronickému zvracení). Všechny tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici na základě vyhodnocení AUC, které bylo přibližně stejné jako u expozice pacientů maximální dávkou u sekundární HPT.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Krospovidon (typ A)  
Kopovidon (K-28)  
Mikrokrytalická celulóza  
Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Magnesium stearát

#### Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry II 32k210001 zelená

- Monohydrát laktosy
- Hypromelosa 2910, 15 mPas
- Oxid titaničitý (E171)
- Triacetin
- Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
- Žlutý oxid železitý (E172)

Potahová soustava Opadry II 85F19250 bezbarvá

- Polyvinylalkohol
- Mastek
- Makrogol 3350
- Polysorbát 80

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/ACLAR/PVC - Aluminium blistry, krabička.

Velikost balení: 14, 28, 30, 84 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Cinacalcet Zentiva 30 mg: 56/139/16-C

Cinacalcet Zentiva 60 mg: 56/140/16-C

Cinacalcet Zentiva 90 mg: 56/141/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. 4. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 12. 2019