

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cinet 30 mg filmom obložene tablete
Cinet 60 mg filmom obložene tablete
Cinet 90 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 30 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).
Jedna tableta sadrži 60 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).
Jedna tableta sadrži 90 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta od 30 mg sadrži 0,542 mg laktoza hidrata.
Jedna tableta od 60 mg sadrži 1,084 mg laktoza hidrata.
Jedna tableta od 90 mg sadrži 1,626 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete od 30 mg: svijetlozeleni, ovalni, filmom obloženi tableti s oznakom „30“ na jednoj strani. Dimenzije tablete su 8,1 mm x 5,2 mm ± 5%.
Tablete od 60 mg: svijetlozeleni, ovalni, filmom obloženi tableti s oznakom „60“ na jednoj strani. Dimenzije tablete su 10,0 mm x 6,3 mm ± 5%.
Tablete od 90 mg: svijetlozeleni, ovalni, filmom obloženi tableti s oznakom „90“ na jednoj strani. Dimenzije tablete su 11,6 mm x 7,3 mm ± 5%.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u odraslih bolesnika s terminalnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom.

Pedijatrijska populacija

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u djece u dobi od 3 godine i starije s terminalnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom u koje sekundarni HPT nije adekvatno kontroliran standardnim načinom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Cinet može biti dio terapijskog režima koji uključuje tvari koje vežu fosfate i/ili vitamin D, kao što je preporučeno (vidjeti dio 5.1).

Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam u odraslih

Smanjenje hiperkalcijemije u odraslih bolesnika s:

- karcinomom paratireoidnih žlijezda.
- primarnim HPT-om, kojima je indicirana paratireoidektomija na osnovi vrijednosti serumskog kalcija (kao što je definirano relevantnim terapijskim smjernicama), ali kojima paratireoidektomija nije klinički odgovarajuća ili je kontraindicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli i starije osobe (>65 godina)

Preporučena početna doza za odrasle je 30 mg jednom na dan. Dozu Cineta treba titrirati svaka 2 do 4 tjedna, do maksimalne doze od 180 mg, primijenjene jednom dnevno da bi se u dijaliznih bolesnika postigla ciljna vrijednost paratireoidnog hormona (PTH) između 150 i 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), u testu intaktnog PTH (iPTH). Vrijednosti PTH-a treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja Cineta. Potrebno je pridržavati se važećih terapijskih smjernica.

Vrijednosti PTH-a trebaju se kontrolirati 1 do 4 tjedna nakon započete terapije ili korekcije doze Cineta. Za vrijeme terapije održavanja, vrijednosti PTH-a treba kontrolirati svakih mjesec dana do tri mjeseca. Za određivanje vrijednosti PTH-a, treba odrediti ili intaktni PTH (iPTH) ili bio-intaktni PTH (biPTH); liječenje cinakalcetom ne mijenja odnos između iPTH-a i biPTH-a.

Prilagodba doze na temelju vrijednosti serumskog kalcija

Korigirana vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti i kontrolirati te treba biti u razini ili iznad donje granice referentnih vrijednosti prije primjene prve doze Cineta (vidjeti dio 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcija mogu se razlikovati ovisno o metodama koje koristi lokalni laboratorij.

Tijekom titriranja doze, serumska vrijednost kalcija treba se često kontrolirati, unutar tjedan dana od započete terapije ili korekcije doze Cineta. Kada je postignuta doza održavanja, vrijednost serumskog kalcija potrebno je kontrolirati mjesečno. U slučaju da korigirane vrijednosti serumskog kalcija padnu ispod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i/ili nastupe simptomi hipokalcijemije, preporuča se sljedeće liječenje:

Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcijemije	Preporuke
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), ili u prisutnosti kliničkih simptoma hipokalcijemije	Kako bi se povisila vrijednost serumskog kalcija mogu se primijeniti vezači fosfata koji sadrže kalcij, steroli vitamina D i/ili se može prilagoditi koncentracija kalcija u otopini za dijalizu, sukladno kliničkoj procjeni.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili perzistirajući simptomi hipokalcijemije unatoč pokušajima da se povisi serumski kalcij	Smanjiti ili privremeno prekinuti uzimanje ovog lijeka.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili perzistirajući simptomi hipokalcijemije i vitamin D se ne može povisiti	Privremeno prekinuti primjenu Cineta sve dok vrijednosti serumskog kalcija ne dosegnu 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i/ili se simptomi hipokalcijemije ne povuku. Liječenje treba ponovno započeti primjenjujući sljedeću najnižu dozu Cineta.

Pedijatrijska populacija

Korigirana vrijednost serumskog kalcija treba biti u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za dob prije primjene prve doze Cineta i treba se pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).

Granice referentnih vrijednosti kalcija mogu se razlikovati ovisno o metodama koje koristi lokalni laboratorij i dobi djeteta/bolesnika.

Preporučena početna doza za djecu u dobi ≥ 3 godine do < 18 godina je $\leq 0,20$ mg/kg jednom dnevno na temelju suhe tjelesne težine bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Dozu je moguće povećavati za postizanje željenog ciljnog raspona iPTH-a. Dozu je potrebno sekvencijalno povećavati dostupnim dozama (vidjeti Tablicu 1) ne češće od svaka 4 tjedna. Dozu je moguće povećati do maksimalne doze od 2,5 mg/kg/dan, ali da ne prelazi ukupnu dnevnu dozu od 180 mg.

Tablica 1. Dnevna doza Cineta u pedijatrijskih bolesnika

Suha tjelesna težina bolesnika (kg)	Početna doza (mg)	Dostupne sekvencijalne doze (mg)
10 do $< 12,5$	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 i 15
$\geq 12,5$ do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 i 30
≥ 25 do < 36	5	5, 10, 15, 30 i 60
≥ 36 do < 50	5	5, 10, 15, 30, 60 i 90
≥ 50 do < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 i 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 i 180

Prilagodba doze na temelju vrijednosti PTH-a

Vrijednosti PTH-a treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja Cineta, a iPTH treba izmjeriti 1 do 4 tjedna nakon započete terapije ili prilagodbe doze Cineta.

Dozu treba prilagoditi na temelju iPTH-a kako je prikazano niže:

- Ako je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) i ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), sniziti dozu lijeka Cinet na sljedeću nižu dozu.
- Ako je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), privremeno prekinite liječenje lijekom Cinet, ponovno započnite liječenje lijekom Cinet uz sljedeću nižu dozu lijeka kada iPTH bude > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Ako je liječenje lijekom Cinet bilo prekinuto više od 14 dana, ponovno započnite preporučenom početnom dozom lijeka.

Prilagodba doze na temelju vrijednosti serumskog kalcija

Vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti unutar tjedan dana od započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Cinet.

Kada je postignuta doza održavanja, preporučuje se tjedno kontrolirati vrijednost serumskog kalcija. Vrijednost serumskog kalcija u pedijatrijskih bolesnika potrebno je održavati unutar raspona referentnih vrijednosti. Ako se vrijednost serumskog kalcija spusti ispod granica referentnih vrijednosti ili nastupe simptomi hipokalcijemije, potrebno je provesti odgovarajuće korake prilagodbe doze kako je prikazano u Tablici 2 niže:

Tablica 2. Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 3 do < 18 godina

Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcijemije	Preporuke doziranja
Korigirana vrijednost serumskog kalcija je u razini ili ispod donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za dob ili ako nastupe simptomi hipokalcijemije,	Prekinuti liječenje lijekom Cinet.* Primijeniti nadomjestke kalcija, vezače fosfata koji sadrže kalcij i/ili sterole vitamina D, kako je klinički indicirano.

neovisno o vrijednosti kalcija.	
Korigirana vrijednost ukupnog serumskog kalcija je iznad donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za dob i	Započeti liječenje sljedećom nižom dozom. Ako je liječenje lijekom Cinet bilo prekinuto više od 14 dana, započeti preporučenom početnom dozom.
Simptomi hipokalcijemije su se povukli.	Ako je bolesnik primao najnižu dozu (1 mg/dan) prije prekida liječenja, započeti istom dozom (1 mg/dan).

* Ako je doza prekinuta, korigirana vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti unutar 5 do 7 dana

Sigurnost i djelotvornost Cineta u djece mlađe od 3 godine za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma nisu još ustanovljene. Nema podataka.

Prelazak s etelkalcetida na Cinet

Prelazak s etelkalcetida na Cinet i odgovarajuće razdoblje ispiranja lijeka nije ispitano u bolesnika. U bolesnika koji su prestali uzimati etelkalcetid, lijek Cinet ne smije se početi uzimati sve dok se ne završe najmanje tri uzastopne hemodijalize, nakon čega treba izmjeriti serumski kalcij. Uvjerite se da su razine serumskog kalcija unutar normalnog raspona prije početka davanja Cineta (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam

Odrasli i starije osobe (> 65 godina)

Preporučena početna doza Cineta za odrasle je 30 mg dva puta dnevno. Dozu Cineta treba titrirati svaka 2 do 4 tjedna, u sekvencijalnim dozama od 30 mg dva puta dnevno, 60 mg dva puta dnevno, 90 mg dva puta dnevno i 90 mg tri ili četiri puta dnevno, prema potrebi kako bi se snizile vrijednosti serumskog kalcija do gornje granice referentnih vrijednosti ili ispod nje. Maksimalna doza upotrijebljena u kliničkim ispitivanjima bila je 90 mg četiri puta dnevno.

Serumski kalcij treba kontrolirati unutar tjedan dana nakon započete terapije ili korekcije doze Cineta. Kada se postigne doza održavanja, serumski kalcij treba mjeriti svaka 2 do 3 mjeseca. Nakon titracije do maksimalne doze Cineta, serumski kalcij treba kontrolirati periodično. Ako se ne postigne klinički značajno smanjenje serumskog kalcija, treba razmotriti prekid terapije Cinetom (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cinet u djece za liječenje karcinoma paratireoidnih žlijezda i primarnog hiperparatireoidizma nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje jetre

Nije potrebna korekcija početne doze. Potreban je oprez kod primjene Cineta u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te je potrebno pomno praćenje tijekom titracije doze i kontinuiranog liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete treba progutati cijele, ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

Preporučuje se Cinet uzeti s hranom ili neposredno nakon obroka jer su studije pokazale kako je bioraspoloživost cinakalceta povećana kad se uzima s hranom (vidjeti dio 5.2).

Na tržištu je dostupan cinakalcet u obliku granula za pedijatrijsku primjenu. Kod djece koja trebaju primiti doze manje od 30 mg ili ne mogu progutati tablete, potrebno je primijeniti cinakalcet u obliku granula.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari koje su navedene u dijelu 6.1.

Hipokalcijemija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Serumski kalcij

Životno opasni događaji i smrtni ishodi povezani s hipokalcijemijom zabilježeni su u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih cinakalcetom. Manifestacije hipokalcijemije mogu uključivati parestezije, mijalgije, grčeve, tetaniju i konvulzije. Sniženje vrijednosti serumskog kalcija također može produljiti QT interval i dovesti do ventrikularne aritmije uzrokovane hipokalcijemijom. Slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularnih aritmija zabilježeni su u bolesnika liječenih cinakalcetom (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez u bolesnika s drugim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala, kao što su bolesnici za koje se zna da imaju sindrom produljenog QT intervala ili bolesnici koji primaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval.

Kako cinakalcet smanjuje serumski kalcij, treba pomno pratiti bolesnike zbog moguće hipokalcijemije (vidjeti dio 4.2). Serumski kalcij treba kontrolirati unutar 1 tjedna nakon početka primjene ili prilagodbe doze Cineta.

Odrasli

Liječenje Cinetom ne smije se započeti u bolesnika sa serumskim kalcijem (korigirana vrijednost za koncentraciju albumina) nižim od donje referentne vrijednosti.

U bolesnika s kroničnom bolesti bubrega na dijalizi koji su liječeni cinakalcetom, otprilike 30% bolesnika imalo je najmanje jednu vrijednost serumskog kalcija manju od 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pedijatrijska populacija

Cinet se smije započeti samo za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u djece u dobi od ≥ 3 godine s terminalnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom, u koje sekundarni HPT nije adekvatno kontroliran standardnim načinom liječenja, a vrijednost serumskog kalcija je u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za dob.

Pomno pratite vrijednosti serumskog kalcija (vidjeti dio 4.2) i suradljivost bolesnika tijekom liječenja cinakalcetom. Nemojte započeti liječenje cinakalcetom ili povišati dozu ako se sumnja na nesuradljivost.

Prije nego što započnete liječenje cinakalcetom i za vrijeme liječenja, razmotrite rizike i koristi liječenja te sposobnost bolesnika da se pridržava preporuka za praćenje i zbrinjavanje rizika od hipokalcijemije.

Informirajte pedijatrijske bolesnike i/ili njihove skrbnike o simptomima hipokalcijemije i važnosti pridržavanja uputa za kontrolu vrijednosti serumskog kalcija, te o doziranju i načinu primjene.

Bolesnici s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi

Cinakacet nije indiciran u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi. Ispitivanja su pokazala da odrasli bolesnici s kroničnom bolesti bubrega koji još nisu na dijalizi, a liječeni su cinakalcetom, imaju povećan rizik za hipokalcijemiju (serumska vrijednost kalcija $< 8,4$ mg/dl [2,1 mmol/l]) u usporedbi s cinakalcetom liječenim bolesnicima s kroničnom bolesti bubrega koji su na dijalizi, što može biti posljedica manje početne vrijednosti kalcija i/ili postojeće ostatne funkcije bubrega.

Napadaji

Slučajevi napadaja zabilježeni su u bolesnika liječenih lijekom Cinet (vidjeti dio 4.8). Prag za pojavu napadaja smanjen je kod značajnih smanjenja razine serumskog kalcija. Stoga je potrebno pomno praćenje vrijednosti serumskog kalcija u bolesnika koji se liječe lijekom Cinet, osobito u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Hipotenzija i/ili pogoršanje zatajenja srca

Slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanje zatajenja srca zabilježeni su u bolesnika s oštećenom funkcijom srca kod kojih nije bilo moguće u potpunosti isključiti uzročnu povezanost s cinakalcetom i može biti posredovana smanjenjem vrijednosti serumskog kalcija (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Cinet primijenite uz oprez u bolesnika koji primaju bilo koje druge lijekove za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcija. Pomno pratite serumski kalcij (vidjeti dio 4.5).

Bolesnicima koji primaju Cinet ne smije se dati etelkalcetid. Istodobna primjena može rezultirati teškom hipokalcijemijom.

Općenito

Adinamična koštana bolest može se razviti kada su razine PTH-a dugoročno smanjene ispod vrijednosti od oko 1,5 puta gornje normalne vrijednosti izmjerene testom iPTH. Ako se vrijednost PTH-a smanji ispod preporučenog ciljnog raspona u bolesnika liječenih Cinetom, dozu Cineta i/ili vitamina D treba smanjiti ili prekinuti terapiju.

Vrijednosti testosterona

Vrijednost testosterona često je ispod normalnog raspona u bolesnika s terminalnim stadijem bolesti bubrega. U kliničkim studijama u odraslih bolesnika s terminalnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi vrijednost slobodnog testosterona nakon 6 mjeseci liječenja snižena je za 31,3 % (medijan) kod bolesnika koji su uzimali cinakalcet i za 16,3 % u placebo grupi. Otvorena, produljena trogodišnja faza ove studije nije pokazala daljnje sniženje koncentracije slobodnog i ukupnog testosterona u bolesnika liječenih cinakalcetom. Klinički značaj smanjenja serumskog testosterona nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Kako koncentracija cinakalceta u plazmi može biti 2 do 4 puta veća u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasifikacija), Cinet je potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika, a liječenje treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi s poznatim učinkom snižavanja serumskog kalcija

Istodobna primjena drugih lijekova za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcija i lijeka Cinet može rezultirati povećanim rizikom od hipokalcijemije (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji primaju lijek Cinet ne smije se dati etelkalcetid (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na cinakalcet

Cinakalcet se djelomično metabolizira pomoću enzima CYP3A4. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola dva puta dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, uzrokuje otprilike dvostruko povećanje vrijednosti cinakalceta. Korekcija doze Cineta može biti potrebna kod bolesnika liječenih Cinetom u kojih se počinje ili prekida terapija snažnim inhibitorom (npr. ketokonazol, itrakonazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir), ili induktorom (npr. rifampicin) navedenog enzima.

In vitro rezultati pokazuju da se cinakalcet djelomično metabolizira pomoću CYP1A2. Pušenje inducira CYP1A2; opažen je 36 do 38 % veći klirens cinakalceta kod pušača u odnosu na nepušače. Učinak inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) na vrijednosti cinakalceta u plazmi nije ispitan. Možda će biti potrebna korekcija doze lijeka ako bolesnik počne ili prestane pušiti, ili ako počne ili prekine istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP1A2.

Kalcijev karbonat: Istodobna primjena kalcijeva karbonata (jednokratna doza do 1500 mg) ne mijenja farmakokinetiku cinakalceta.

Sevelamer: Istodobna primjena sevelamera (2400 mg tri puta dnevno) ne mijenja farmakokinetiku cinakalceta.

Pantoprazol: Istodobna primjena pantoprazola (80 mg na dan) ne mijenja farmakokinetiku cinakalceta.

Učinak cinakalceta na druge lijekove

Lijekovi koje metabolizira enzim P450 2D6 (CYP2D6): cinakalcet je jak inhibitor enzima CYP2D6. Možda će biti potrebna korekcija doze konkomitantnih lijekova kada se Cinet primjenjuje s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju tim enzimom, individualno se titiraju i imaju uski terapijski raspon (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin) (vidjeti dio 4.4).

Dezipramin: istodobna primjena 90 mg cinakalceta jednom dnevno s 50 mg dezipramina, tricikličkog antidepresiva koji se metabolizira prije svega putem CYP2D6, povećava 3,6 puta izloženost dezipiraminu (90 % CI 3,0, 4,4) u osoba s velikom aktivnosti CYP2D6.

Dekstrometorfan: višestruke doze od 50 mg cinakalceta povećavale AUC 30 mg dekstrometorfana (pretežno se metabolizira enzimom CYP2D6) za 11 puta u osoba s velikom aktivnosti CYP2D6.

Varfarin: višestruke peroralne doze cinakalceta ne utječe na farmakokinetiku ili farmakodinamiku (mjerenu protrombinskim vremenom i faktorom koagulacije VII) varfarina.

Izostanak učinka cinakalceta na farmakokinetiku R- i S-varfarina i izostanak autoindukcije nakon višestrukih doza, pokazuje da cinakalcet nije induktor CYP3A4, CYP1A2 ili CYP2C9 kod ljudi.

Midazolam: istodobna primjena cinakalceta (90 mg) s oralno primijenjenim midazolamom (2 mg), supstratom CYP3A4 i CYP3A5, ne mijenja farmakokinetiku midazolama. Ti rezultati pokazuju da cinakalcet ne utječe na farmakokinetiku onih skupina lijekova koje metaboliziraju CYP3A4 i CYP3A5, kao što su određeni imunosupresivi, uključujući ciklosporin i takrolimus.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni cinakalceta u trudnoći. Studije na životinjama nisu pokazale izravne štetne učinke na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Nije dokazana embrionalna ili fetalna toksičnost u studijama na oplodjenim štakorima i zečevima, osim smanjenja težine fetusa u štakora u dozama toksičnim za oplodenu ženku (vidjeti dio 5.3). Cinet se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cinakalcet u majčino mlijeko u ljudi. Cinakalcet se izlučuje u mlijeko ženke štakora uz visok omjer između mlijeka i plazme. Odluku o prekidu dojenja ili liječenja Cinetom treba donijeti na osnovi pomne procjene koristi i rizika.

Plodnost

Nema kliničkih podataka vezano uz djelovanje cinakalceta na plodnost. Nije bilo utjecaja na plodnost u studijama na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cinet može imati značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer su omaglica i napadaji prijavljeni u bolesnika koji su uzimali ovaj lijek (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sekundarni hiperparatireoidizam, paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

Na temelju dostupnih podataka od bolesnika koji su primali cinakalcet u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj skupini, najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje bile su blage do umjerene težine i prolazne naravi u većine bolesnika. Prekid terapije zbog nuspojava uglavnom je učinjen zbog mučnine i povraćanja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave, za koje se smatra da postoji barem mogućnost da se mogu pripisati liječenju cinakalcetom u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj skupini prema procjeni uzročno-posljedične veze na temelju najboljih dokaza navedene su niže prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Incidencija nuspojava u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet je sljedeća:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunosnog sustava	često*	reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	anoreksija
	često	smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	često	napadaji [†]
	često	omaglica
	često	parestezija
	često	glavobolja
Srčani poremećaji	nepoznato*	pogoršanje zatajenja srca [†]
	nepoznato*	produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcijemijom [†]
Krvožilni poremećaji	često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	često	infekcija gornjeg dišnog sustava
	često	dispneja
	često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina
	vrlo često	povraćanje
	često	dispepsija
	često	proljevlje
	često	bol u abdomenu
	često	bol u gornjem dijelu abdomena
	često	zatvor

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	često	mijalgija
	često	spazmi mišića
	često	bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	astenija
Pretrage	često	hipokalcijemija [†]
	često	hiperkalijemija
	često	smanjene razine testosterona [†]

[†]vidjeti dio 4.4

*vidjeti dio Opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem i urtikariju prepoznate su tijekom primjene cinakalceta nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti pojedinih standardnih izraza uključujući angioedem i urtikariju ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka.

Hipotenzija i/ili pogoršanje zatajenja srca

Tijekom praćenja sigurnosti lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni su idiosinkrazijski slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanja zatajenja srca u bolesnika liječenih cinakalcetom s oštećenom srčanom funkcijom, čija se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcijemijom

Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcijemijom ustanovljeni su tijekom primjene cinakalceta nakon stavljanja u promet, s time da se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Cineta za liječenje sekundarnog HPT-a u pedijatrijskih bolesnika s terminalnim stadijem bolesti bubrega koji primaju dijalizu ocijenjena je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj skupini (vidjeti dio 5.1). Od svih pedijatrijskih ispitanika koji su bili izloženi cinakalcetu u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 19 ispitanika (24,1 %; 64,5 na 100 ispitanik-godina) imalo najmanje jedan štetni događaj hipokalcijemije. Smrtni ishod bio je zabilježen u kliničkom ispitivanju u jednog pedijatrijskog bolesnika s teškom hipokalcijemijom (vidjeti dio 4.4).

Cinet se smije koristiti kod pedijatrijskih bolesnika samo ako potencijalna korist opravdava potencijalan rizik.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Doze titrirane do 300 mg jednom dnevno bile su primijenjene kod odraslih bolesnika na dijalizi bez štetnih ishoda. Dnevna doza od 3,9 mg/kg bila je propisana pedijatrijskom bolesniku na dijalizi u kliničkom ispitivanju, uz naknadnu blagu bol u trbuhu, mučninu i povraćanje.

Predoziranje cinakalcetom može uzrokovati hipokalcijemiju. U slučaju predoziranja, bolesnike se mora nadzirati zbog znakova i simptoma hipokalcijemije, a liječenje mora biti potpuno i

simptomatsko. Kako se cinakalcet značajno veže za proteine, hemodijaliza nije učinkovita u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, antiparatiroidne tvari.
ATK oznaka: H05BX01.

Mehanizam djelovanja

Receptori kalcija na površini glavnih stanica paratiroidne žlijezde glavni su regulatori sekrecije PTH-a. Cinakalcet je kalcimimetik koji direktno smanjuje vrijednost PTH-a, povećavajući osjetljivost receptora za izvanstanični kalcij. Sniženje PTH-a povezano je s istodobnim sniženjem serumske vrijednosti kalcija.

Sniženje PTH-a korelira s koncentracijom cinakalceta.

Nakon postizanja ravnotežnog stanja, serumske koncentracije kalcija ostaju konstante tijekom intervala doziranja.

Sekundarni hiperparatiroidizam

Odrasli

Tri šestomjesečne, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije provedene su u bolesnika s terminalnim stadijem bolesti bubrega i nekontroliranim sekundarnim HPT-om na dijalizi (n=1136). Demografske i početne karakteristike bile su tipične za populaciju dijaliziranih bolesnika sa sekundarnim HPT-om. Srednja početna vrijednost iPTH-a u tri studije bila je 733 pg/ml i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) za cinakalcet i placebo skupinu. Na početku studije 66 % bolesnika primalo je sterole vitamina D, a > 90 % bolesnika primalo je tvari koje vežu fosfate. Značajno smanjenje iPTH-a, umnoška serumske kalcija i fosfora (Ca x P) te kalcija i fosfora, primijećena je u grupi liječenih cinakalcetom, u usporedbi s placebo grupom koja je liječena standardnim načinom i rezultati su bili konzistentni u sve tri studije. U svakoj od studija primarni ishod (postotak bolesnika s iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) postignut je u 41 %, 46 % i 35 % bolesnika liječenih cinakalcetom, u usporedbi sa 4 %, 7 % i 6 % bolesnika koji su primili placebo. Oko 60 % bolesnika liječenih cinakalcetom postiglo je sniženje vrijednosti iPTH za ≥ 30 % i taj učinak bio je stalan, bez obzira na početnu vrijednost iPTH-a. Prosječno sniženje serumske umnoška kalcija i fosfora (Ca x P) te kalcija i fosfora, bilo je 14 %, 7% odnosno 8 %.

Sniženje iPTH-a i Ca x P održavalo se tijekom 12 mjeseci liječenja. Cinakalcet je snizio iPTH i Ca x P, vrijednosti kalcija i fosfora bez obzira na početnu vrijednost iPTH-a ili Ca x P, tip dijalize (PD naspram HD), trajanje dijalize i bez obzira na davanje sterola vitamina D.

Sniženje PTH-a bilo je povezano sa statistički neznačajnim sniženjem biljega koštanog metabolizma (koštane alkalne fosfataze, N-telopeptida, koštane pregradnje i koštane fibroze). U post-hoc analizi skupnih rezultata iz 6-mjesečnih i 12-mjesečnih kliničkih studija, Kaplan-Meierovom metodom procijenjeno je manje koštanih prijeloma i paratiroidne žlijezde u cinakalcet skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Ispitivanja bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatiroidizmom koji nisu na dijalizi, pokazala su da cinakalcet smanjuje vrijednosti PTH-a do sličnih granica kao i u bolesnika s terminalnim stadijem bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatiroidizmom koji su na dijalizi. Međutim, djelotvornost, sigurnost i optimalna doza te ciljevi terapije nisu dokazani u liječenju predijaliznih bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ove studije su pokazale da kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su cinakalcetom, postoji povećan rizik hipokalcijemije,

u usporedbi s bolesnicima s terminalnim stadijem bolesti bubrega liječenih cinakalcetom koji su na dijalizi, što može biti zbog niže početne vrijednosti kalcija i/ili postojeće ostatne bubrežne funkcije.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events – Procjena terapije cinakalcetkloridom za smanjenje kardiovaskularnih događaja) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kliničko ispitivanje u kojem se procjenjivao cinakalcetklorid naspram placeba u smanjenju rizika od mortaliteta svih uzroka i kardiovaskularnih događaja u 3883 bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i kroničnom bolešću bubrega na dijalizi. Ispitivanje nije postiglo primarni cilj da pokaže smanjenje rizika od mortaliteta svih uzroka ili kardiovaskularnih događaja uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, zatajenje srca ili periferni krvožilni događaj (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; $p = 0,112$). Nakon prilagodbe za početne značajke u sekundarnoj analizi, HR za primarni kompozitni ishod iznosio je 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost cinakalceta za liječenje sekundarnog HPT-a u pedijatrijskih bolesnika s terminalnim stadijem bolesti bubrega koji primaju dijalizu ocjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj skupini.

Ispitivanje 1 bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s 43 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina randomiziranih u skupinu koja je primala cinacalcet ($n = 22$) ili placebo ($n = 21$). Ispitivanje se sastojalo od perioda titracije doze u trajanju od 24 tjedna, nakon čega je uslijedila faza ocjene djelotvornosti u trajanju od 6 tjedana, te otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 30 tjedana. Srednja dob na početku ispitivanja bila je 13 godina (raspon od 6 do 18 godina). Većina bolesnika (91%) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH-a na početku ispitivanja bila je 757,1 (440,1) pg/ml u skupini koja je primala cinacalcet i 795,8 (537,9) pg/ml u skupini koja je primala placebo. Srednja vrijednost (SD) korigiranih koncentracija ukupnog serumskog kalcija na početku ispitivanja bila je 9,9 (0,5) mg/dl u skupini koja je primala cinacalcet i 9,9 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala placebo. Srednja maksimalna dnevna doza cinakalceta bila je 1,0 mg/kg/dan.

Postotak bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od $\geq 30\%$ u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti; 25. do 30. tjedan) iznosio je 55 % u skupini koja je primala cinacalcet i 19,0 % u skupini koja je primala placebo ($p = 0,02$). Srednja vrijednost razina serumskog kalcija tijekom faze ocjene djelotvornosti bila je unutar referentnih vrijednosti za skupinu liječenu cinakalcetom. Ovo ispitivanje je prekinuto ranije zbog smrtnog ishoda povezanog s teškom hipokalcijemijom u skupini koja je primala cinacalcet (vidjeti dio 4.8).

Ispitivanje 2 bilo je otvoreno ispitivanje s 55 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina (srednja dob 13 godina) randomiziranih u skupinu koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje ($n = 27$) ili samo standardno liječenje ($n = 28$). Većina bolesnika (75 %) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH-a na početku ispitivanja bila je 946 (635) pg/ml u skupini koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje i 1228 (732) pg/ml u skupini koja je primala samo standardno liječenje. Srednja vrijednost (SD) korigiranih koncentracija ukupnog serumskog kalcija na početku ispitivanja bila je 9,8 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje i 9,8 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala samo standardno liječenje. Dvadesetpet (25) ispitanika je primilo najmanje jednu dozu cinakalceta, a srednja maksimalna dnevna doza cinakalceta bila je 0,55 mg/kg/dan. Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od $\geq 30\%$ u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti; 17. do 20. tjedan). Smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od $\geq 30\%$ u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti postignuto je u 22 % bolesnika u skupini koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje i u 32 % bolesnika u skupini koja je primala samo standardno liječenje.

Ispitivanje 3 bilo je otvoreno ispitivanje sigurnosti na jednoj skupini u trajanju od 26 tjedana u

bolesnika u dobi od 8 mjeseci do < 6 godina (srednja dob 3 godine). Bolesnici koji su istodobno primjenjivali lijekove za koje je poznato da produljuju korigirani QT interval bili su isključeni iz ispitivanja. Srednja suha težina na početku ispitivanja bila je 12 kg. Početna doza cinakalceta bila je 0,20 mg/kg. Većina bolesnika (89 %) koristila je sterole vitamina D na početku ispitivanja.

Sedamnaest (17) bolesnika primilo je najmanje jednu dozu cinakalceta, a 11 je završilo najmanje 12 tjedana liječenja. Nijedan bolesnik u dobi od 2-5 godina nije imao korigiranu vrijednost serumskog kalcija < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Početna vrijednost iPTH-a smanjena je za ≥ 30 % u 71 % (12 od 17) bolesnika u ispitivanju.

Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam

U jednoj studiji 46 odraslih bolesnika (29 s karcinomom paratireoidnih žlijezda i 17 s primarnim hiperparatireoidizmom i teškom hiperkalcijemijom kod kojih paratireoidektomija nije uspjela ili je bila kontraindicirana) liječeno je cinakalcetom do tri godine (prosječno 328 dana bolesnici s karcinomom paratireoidnih žlijezda i prosječno 347 dana bolesnici s primarnim HPT-om). Doza cinakalceta bila je između 30 mg dva puta dnevno i 90 mg četiri puta dnevno. Primarni ishod studije bio je smanjenje serumskog kalcija za ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U bolesnika s karcinomom paratireoidnih žlijezda srednja vrijednost serumskog kalcija smanjila se sa 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), a u bolesnika s primarnim HPT-om vrijednost serumskog kalcija smanjila se s 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l na 2,6 mmol). Od 29 bolesnika, 18 (62 %) s karcinomom paratireoidnih žlijezda i 15 od 17 bolesnika (88 %) s primarnim HPT-om postiglo je smanjenje serumskog kalcija od ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

U placebom kontroliranom ispitivanju, trajanja 28 tjedana, bilo je uključeno 67 odraslih bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom koji su ispunjavali uvjete za paratireoidektomiju na temelju korigiranog ukupnog kalcija u serumu ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) i $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), ali koji nisu mogli biti podvrgnuti paratireoidektomiji. Cinakalcet je uveden u dozi od 30 mg dva puta dnevno i titriran tako da održava korigirani ukupni kalcij u serumu unutar normalnih granica. Značajno viši postotak bolesnika liječenih cinakalcetom je dosegao srednju korigiranu ukupnu koncentraciju kalcija u serumu $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) i sniženje srednje korigirane ukupne koncentracije kalcija u serumu ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) od početne vrijednosti, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (75,8% naspram 0% odnosno 84,8% naspram 5,9%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene Cineta, maksimalna koncentracija cinakalceta u plazmi postiže se nakon otprilike 2 do 6 sati. Na osnovi usporedbe između studija, apsolutna bioraspoloživost cinakalceta u osoba koje su na tašte procijenjena je na oko 20 do 25 %. Uzimanje Cineta s hranom povećava bioraspoloživost cinakalceta za oko 50 do 80 %. Povećanje koncentracije cinakalceta u plazmi slično je bez obzira na količinu masti u obroku.

Pri dozi koja je veća od 200 mg apsorpcija je saturirana, najvjerojatnije zbog loše topivosti.

Distribucija

Volumen distribucije je velik (oko 1000 litara), što ukazuje na široku distribuciju. Cinakalcet je oko 97 % vezan za proteine plazme i minimalno distribuiran u crvene krvne stanice.

Nakon apsorpcije, koncentracije cinakalceta smanjuju se u bifazičnom obliku s početnim poluvijekom od oko 6 sati i završnim poluvijekom od 30 do 40 sati. Razine cinakalceta u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana, uz minimalno nakupljanje lijeka. Farmakokinetika cinakalceta s vremenom se ne mijenja.

Biotransformacija

Cinacalcet se metabolizira putem više enzima, pretežno s CYP3A4 i CYP1A2 (doprinos CYP1A2 nije bio klinički okarakteriziran). Najvažniji cirkulirajući metaboliti su neaktivni.

Na osnovi *in vitro* podataka, cinacalcet je snažan inhibitor CYP2D6, ali nije inhibitor drugih CYP enzima u koncentracijama koje se postižu kliničkom primjenom, uključujući CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 niti je induktor CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija

Nakon administracije radioaktivno obilježene doze od 75 mg zdravim dobrovoljcima, cinacalcet se brzo i ekstenzivno metabolizira oksidacijom, a nakon toga konjugacijom. Bubrežno izlučivanje metabolita bilo je prevladavajući oblik eliminacije radioaktivno obilježene doze. Oko 80 % doze otkriveno je u urinu i 15 % u stolici.

Linearnost/nelinearnost

AUC (površina ispod krivulje) i C_{max} (vršna koncentracija) cinacalceta raste linearno uz doze od 30 do 180 mg jednom dnevno.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Ubrzo nakon primjene lijeka, vrijednost PTH-a počinje opadati do najnižih vrijednosti nakon 2 do 6 sati od primjene lijeka, što odgovara C_{max} cinacalceta. Nakon toga, kako razina cinacalceta počinje padati, razine PTH-a se povećavaju do 12 sati nakon primjene lijeka i supresija PTH-a ostaje stalna do kraja intervala doziranja jednom dnevno. Vrijednosti PTH-a u kliničkim studijama s cinacalcetom bile su mjerene na kraju intervala doziranja.

Stariji: Nema klinički relevantnih razlika farmakokinetike cinacalceta zbog dobi.

Bubrežna insuficijencija: Farmakokinetički profil cinacalceta u bolesnika s blagom, umjerenom i teškom renalnom insuficijencijom, kao i u bolesnika na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi, usporediv je s onim u zdravih dobrovoljaca.

Jetrena insuficijencija: Blaga jetrena insuficijencija ne utječe značajno na farmakokinetiku cinacalceta. Uspoređujući s osobama s urednom jetrenom funkcijom, prosječni AUC cinacalceta bio je oko dva puta viši kod osoba s umjerenom jetrenom insuficijencijom i oko četiri puta viši u osoba s teškim oštećenjem jetre. Prosječni poluživot cinacalceta produljen je za 33 % i 70 % u bolesnika s umjerenim, odnosno teškim oštećenjem jetre. Oštećenje funkcije jetre ne mijenja vezanje cinacalceta za proteine. Kako se doza titrira za svakog pojedinca na osnovi sigurnosnog profila i djelotvornosti, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze u osoba s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Spol: Klirens cinacalceta može biti manji u žena nego u muškaraca. Kako se doza titrira za svakog pojedinca, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze prema spolu.

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika cinacalceta ispitana je u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega u dobi od 3 do 17 godina. Nakon jednokratne i višekratnih peroralnih dnevnih doza cinacalceta, koncentracije cinacalceta u plazmi (C_{max} i AUC vrijednosti nakon normalizacije prema dozi i tjelesnoj težini) bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika.

Farmakokinetička analiza populacije je provedena za procjenu učinaka demografskih karakteristika. Ova analiza je pokazala da ne postoji značajan utjecaj dobi, spola, rase, tjelesne površine i tjelesne težine na farmakokinetiku cinacalceta.

Pušenje: Klirens cinakalceta veći je u pušača nego kod nepušača, najvjerojatnije zbog indukcije metabolizma posredovanog CYP1A2. Ako bolesnik prestane ili počne pušiti, može se promijeniti razina cinakalceta u plazmi i možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Cinakalcet nije imao teratogeno djelovanje kod kunića kojima je dana doza od 0,4 puta maksimalne humane doze za sekundarni HPT (180 mg dnevno) na osnovi AUC. Neteratogena doza u štakora bila je, na osnovi AUC, 4,4 puta veća od maksimalne doze za sekundarni HPT. Nije bilo učinaka na plodnost u štakora ženskog i muškog spola izloženih dozi 4 puta većoj od humane doze od 180 mg/dnevno (sigurnosne granice u maloj grupi bolesnika koji su primali maksimalnu kliničku dozu od 360 mg dnevno bile bi najvjerojatnije polovica od gore navedene doze).

U oplođenih štakora došlo je do laganog smanjenja tjelesne težine i potrošnje hrane pri najvećoj dozi. Smanjena težina fetusa primijećena je u štakora pri dozama pri kojima su ženke štakora imale hipokalcijemiju. Dokazano je da cinakalcet prolazi placentalnu barijeru u kunića.

Cinakalcet nije pokazao genotoksični ili karcinogeni potencijal. Sigurnosne granice na životinjskim modelima u toksikološkim studijama su male zbog hipokalcijemije koja je ograničavala dozu. Katarakta i opacifikacija leća primijećena je u studijama toksikologije i karcinogeničnosti s ponovljenim dozama u glodavaca, ali nisu primijećeni u pasa i majmuna ili u kliničkim studijama gdje je praćena pojava katarakte. Poznato je kako se katarakta javlja u glodavaca kao rezultat hipokalcijemije.

U *in vitro* ispitivanjima, pod istim eksperimentalnim uvjetima, pronađeno je da su IC₅₀ vrijednosti transportera serotonina i K_{ATP} kanala bile 7, odnosno 12 puta veće nego EC₅₀ za receptore osjetljive na kalcij. Klinički značaj nije poznat, ali mogućnost da cinakalcet djeluje na te sekundarne ciljeve ne može se potpuno isključiti.

U ispitivanjima toksičnosti na mladim psima opaženi su tremori kao posljedica smanjenog serumskog kalcija, emeza, gubitak tjelesne težine i dobivanje na tjelesnoj težini, smanjena masa eritrocita, blago smanjeni parametri gustoće kostiju, reverzibilno širenje epifizne ploče dugih kostiju, te histološke limfoidne promjene (ograničene na prsnu šupljinu i pripisane kroničnoj emezi). Svi navedeni učinci zabilježeni su kod sistemske izloženosti, na temelju AUC, približno ekvivalentne izloženosti u bolesnika kod maksimalne doze za sekundarni HPT.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

- škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
- povidon K-30 (E1201)
- krosopovidon vrst A (E1202)
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica

- hipromeloza 15 (E464)
- laktoza hidrat
- triacetin (E1518)
- titanijev dioksid (E171)
- žuti željezov oksid (E172)
- indigo karmin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebna mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) tableta u Al//PVC/PE/PVDC blisteru (tripleks sustav), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanjem. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36,
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cinet 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-250873303
Cinet 60 mg filmom obložene tablete: HR-H-546997677
Cinet 90 mg filmom obložene tablete: HR-H-410720119

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. srpnja 2022.