

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cinakalcet Synthron 30 mg filmsko obložene tablete
Cinakalcet Synthron 60 mg filmsko obložene tablete
Cinakalcet Synthron 90 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki klorida).
Ena tableta vsebuje 60 mg cinakalceta (v obliki klorida).
Ena tableta vsebuje 90 mg cinakalceta (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Zelene, ovalne bikonveksne obložene tablete (približno 4,5 x 7 mm), z vtisnjenim C9CC na eni strani in 30 na drugi strani

Zelene, ovalne bikonveksne obložene tablete (približno 5,5 x 9 mm), z vtisnjenim C9CC na eni strani in 60 na drugi strani

Zelene, ovalne bikonveksne obložene tablete (približno 6,5 x 10,5 mm), z vtisnjenim C9CC na eni strani in 90 na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma (HPT) pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju.

Zdravilo Cinakalcet Synthron je mogoče uporabiti v terapevtski shemi, ki vključuje vezalce fosfatov in/ali sterole vitamina D, kot je primerno (glejte poglavje 5.1).

Zmanjšanje hiperkalcemije pri bolnikih s:

- paratiroidnim karcinomom,
- primarnim hiperparatiroidizmom, pri katerih bi bila glede na koncentracijo kalcija v serumu indicirana paratiroidektomija (kot je opredeljeno v ustreznih smernicah za zdravljenje), a ta pri njih ni klinično primerna ali je kontraindicirana.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Sekundarni hiperparatiroidizem

Odrasli in starejši (> 65 let)

Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 30 mg enkrat na dan. Zdravilo Cinakalcet Synthron titrirajte na 2 do 4 tedne do največjega odmerka 180 mg enkrat na dan, tako da pri bolnikih na dializi dosežete ciljno koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH) med 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) izmerjeno s testom intaktnega PTH (iPTH). Med zadnjim odmerkom zdravila Cinakalcet Synthron in meritvijo koncentracije PTH mora miniti vsaj 12 ur. Upoštevati je treba veljavne smernice za zdravljenje.

PTH je treba izmeriti od 1 do 4 tedne po začetku zdravljenja oz. prilagoditvi odmerka zdravila Cinakalcet Synthron. Med vzdrževalnim zdravljenjem je treba PTH kontrolirati približno na 1-3 mesece.

Za merjenje koncentracije PTH je mogoče uporabiti intaktni PTH (iPTH) ali biointaktni PTH (biPTH); zdravljenje z zdravilom Cinakalcet Synthron ne spremeni razmerja med iPTH in biPTH.

Med titriranjem odmerka pogosto kontrolirajte koncentracijo kalcija v serumu; prav tako jo kontrolirajte v 1 tednu po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka zdravila Cinakalcet Synthron. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba koncentracijo kalcija v serumu izmeriti približno enkrat na mesec. Če se koncentracija kalcija v serumu zmanjša pod normalno območje, ustrezno ukrepajte, vključno s prilagoditvijo sočasne terapije (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravilo Cinakalcet Synthron ni indicirano za uporabo pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4).

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

Odrasli in starejši (> 65 let)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cinakalcet Synthron za odrasle je 30 mg dvakrat na dan. Odmerjanje zdravila Cinakalcet Synthron je treba titrirati na 2 do 4 tedne z zaporednimi odmerki 30 mg dvakrat na dan, 60 mg dvakrat na dan, 90 mg dvakrat na dan in 90 mg trikrat ali štirikrat na dan, kot je potrebno za znižanje koncentracije kalcija v serumu na zgornjo mejo normalnega območja ali pod njo. Največji odmerek, uporabljen v kliničnih preskušanjih, je bil 90 mg štirikrat na dan.

Kalcij v serumu je treba izmeriti v roku 1 tedna po začetku zdravljenja oz. prilagoditvi odmerka zdravila Cinakalcet Synthron. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba kalcij v serumu meriti na 2 do 3 mesece. Po titriranju do največjega odmerka zdravila Cinakalcet Synthron kalcij v serumu periodično kontrolirajte; če zdravilo ne ohranja klinično pomembnega znižanja kalcija v serumu, pride v poštev prenehanje zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Synthron (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravilo Cinakalcet Synthron ni indicirano za uporabo pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Začetnega odmerka ni treba spremeniti. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je treba zdravilo Cinakalcet Synthron uporabljati previdno, zdravljenje pa je treba med titriranjem odmerka in nadaljevanjem zdravljenja natančno nadzirati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Zdravilo Cinakalcet Synthron je priporočljivo vzeti s hrano ali kmalu po jedi, kajti študije so pokazale, da je biološka uporabnost cinakalceta večja, če ga vzamemo skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba vzeti cele in se jih ne sme deliti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kalcij v serumu

Zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Synthron ne smete začeti pri bolnikih, ki imajo kalcij v serumu (korigiran za albumin) pod spodnjo mejo normalnega območja.

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cinakalcet Synthron, so bili opisani življenjsko ogrožajoči dogodki in smrtni izidi, povezani s hipokalcemijo. Med znaki hipokalcemije so lahko parestezije, mialgije, krči, tetanija in konvulzije. Znižanja kalcija v serumu lahko tudi podaljšajo interval QT, to pa lahko povzroči ventrikularno aritmijo zaradi hipokalcemije. Pri bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom, so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularni aritmiji (glejte poglavje 4.8). Potrebna je previdnost pri bolnikih, ki imajo druge dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so bolniki z znanim prirojenim sindromom dolgega intervala QT ali bolniki, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT.

Ker cinakalcet znižuje kalcij v serumu, je treba bolnike skrbno spremljati glede nastanka hipokalcemije (glejte poglavje 4.2). Kalcij v serumu je treba izmeriti v 1 tednu po začetku zdravljenja ali prilagoditvi odmerka zdravila Cinakalcet Synthron. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba koncentracijo kalcija v serumu izmeriti približno enkrat mesečno.

Če se koncentracija kalcija v serumu zniža pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in/ali se pojavijo simptomi hipokalcemije, je priporočljivo naslednje ukrepanje:

Vrednost kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije	Priporočila
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali prisotnost kliničnih simptomov hipokalcemije	Za zvišanje kalcija v serumu je mogoče glede na klinično presojo uporabiti vezalce fosfatov, ki vsebujejo kalcij, sterole vitamina D in/ali prilagoditev koncentracije kalcija v dializni tekočini.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali persistentni simptomi hipokalcemije kljub poskusom za zvišanje kalcija v serumu	Zmanjšajte odmerek zdravila Cinakalcet Synthron ali odmerek odložite.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali persistentni simptomi hipokalcemije, vitamina D pa ni mogoče zvišati	Odložite uporabo zdravila Cinakalcet Synthron, dokler koncentracija kalcija v serumu ne doseže 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) in/ali dokler ne izzvenijo simptomi hipokalcemije. Ob ponovnem začetku zdravljenja je treba uporabiti naslednji najnižji odmerek zdravila Cinakalcet Synthron.

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki so se zdravili z dializo in so prejemali zdravilo Cinakalcet Synthron, je imelo približno 30 % bolnikov vsaj eno vrednost kalcija v serumu manj kot 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinakalcet ni indiciran za bolnike s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo.

V raziskovalnih študijah se je pokazalo, da je pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo, prejemajo pa cinakalcet, tveganje za hipokalcemijo (koncentracije kalcija v serumu < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) večje v primerjavi z bolniki s kronično boleznijo ledvic, ki se zdravijo z dializo in prejemajo cinakalcet. Vzrok bi lahko bile nižje izhodiščne koncentracije kalcija v serumu in/ali še nekaj ohranjene ledvične funkcije.

Epileptični napadi

V kliničnih študijah so epileptične napade opažali pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Cinakalcet Synthron, in 0,7 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Kaj je vzrok tej razliki v pojavljanju epileptičnih napadov, ni jasno; vendar pa bistveno znižanje koncentracije kalcija v serumu zniža prag za epileptične napade.

Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščenja

Ob spremljanju varnosti v obdobju trženja so poročali o posameznih idiosinkratičnih primerih hipotenzije in/ali poslabšanju srčnega popuščenja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca. Pri teh primerih vzročne povezave s cinakalcetom ni bilo mogoče popolnoma izključiti, povzročal bi jih lahko preko znižanih koncentracij kalcija v serumu. Po podatkih iz kliničnih preskušanj je do hipotenzije prišlo pri 7 % bolnikov, zdravljenih s cinakalcetom, in pri 12 % bolnikov, ki so prejemali placebo, do srčnega popuščenja pa je prišlo pri 2 % bolnikov, ki so prejemali cinakalcet ali placebo.

Splošno

Adinamična bolezen kosti se lahko pojavi, če je koncentracija PTH kronično zavrta pod približno 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (merjeno s testom iPTH). Če se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Cinakalcet Synthron, koncentracija PTH zniža pod priporočeno ciljno območje, zmanjšajte odmerek zdravila Cinakalcet Synthron in/ali sterolov vitamina D ali prekinite terapijo.

Koncentracija testosterona

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic je koncentracija testosterona pogosto pod normalnim območjem. V klinični študiji bolnikov s končno odpovedjo ledvic na dializi se je koncentracija prostega testosterona po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Synthron znižala za mediano 31,3 %, po 6 mesecih uporabe placeba pa za mediano 16,3 %. Odprta podaljšana študija med 3-letnim obdobjem ni pokazala dodatnega znižanja koncentracije prostega in celotnega testosterona pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Cinakalcet Synthron. Klinični pomen teh znižanj testosterona v serumu ni znan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (razvrstitev po Child-Pughu) obstaja možnost za 2- do 4-kratno zvišanje koncentracije cinakalceta v plazmi. Zato je treba zdravilo Cinakalcet Synthron pri teh bolnikih uporabljati previdno, zdravljenje pa natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na cinakalcet

Cinakalcet se deloma presnovi z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola (močnega zaviralca CYP3A4) dvakrat na dan je povzročila približno 2-kraten porast koncentracije cinakalceta. Če bolnik, ki dobiva zdravilo Cinakalcet Synthron, začne ali preneha uporabljati terapijo z močnim zaviralcem tega encima (npr. ketokonazolom, itraconazolom, telitromicinom, vorikonazolom, ritonavirjem) ali njegovim induktorjem (npr. rifampicinom), je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila Cinakalcet Synthron (glejte poglavje 4.4).

Podatki *in vitro* kažejo, da se cinakalcet deloma presnavlja s CYP1A2. Kajenje inducira CYP1A2; očistek cinakalceta pri kadilcih je za 36-38 % večji kot pri nekadilcih. Učinek zaviralcev CYP1A2 (npr. fluvoksamina, ciprofloksacina) na koncentracijo cinakalceta v plazmi ni raziskan. Prilagoditve odmerka so lahko potrebne, če bolnik začne kaditi ali opusti kajenje; enako velja po uvedbi ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP1A2.

Kalcijev karbonat: Sočasna uporaba kalcijevega karbonata (posamičen 1500 mg odmerek) ni spremenila farmakokinetike cinakalceta.

Sevelamer: Sočasna uporaba sevelamera (2400 mg trikrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko cinakalceta.

Pantoprazol: Sočasna uporaba pantoprazola (80 mg na dan) ni spremenila farmakokinetike cinakalceta.

Vpliv cinakalceta na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je močan zaviralec CYP2D6. Če bolnik dobiva zdravilo Cinakalcet Synthron sočasno z individualno titriranimi učinkovinami, ki imajo ozek terapevtski indeks in se pretežno presnavljajo s CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin), je lahko potrebna prilagoditev odmerka sočasno uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Dezipramin: Sočasna uporaba 90 mg cinakalceta enkrat na dan in 50 mg dezipramina (tricikličnega antidepresiva, ki se primarno presnavlja s CYP2D6) je pri izrazitih metabolizatorjih s CYP2D6 izpostavljenost dezipraminu povečala značilno, in sicer za 3,6-krat (90 % IZ: 3,0, 4,4).

Varfarin: Večkratni peroralni odmerki cinakalceta niso vplivali na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina (merjeno s protrombinskim časom in faktorjem strjevanja VII).

Dejstvo, da cinakalcet ne vpliva na farmakokinetiko R- in S-varfarina in da večkratno odmerjanje pri bolnikih ne povzroči avtoindukcije, kaže, da cinakalcet pri človeku ne inducira CYP3A4, CYP1A2 ali CYP2C9.

Midazolam: Sočasna uporaba cinakalceta (90 mg) s peroralnim midazolamom (2 mg), ki je substrat CYP3A4 in CYP3A5, ni spremenila farmakokinetike midazolama. Ti podatki nakazujejo, da naj cinakalcet ne bi vplival na farmakokinetiko tistih skupin zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 in CYP3A5, kot so nekateri imunosupresivi, vključno s ciklosporinom in takrolimusom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi cinakalceta pri nosečnicah ni kliničnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, porod ali postnatalni razvoj. V študijah na brijih podganah in kunkah niso opazili embrionalnih/fetalnih toksičnih učinkov, razen zmanjšane telesne mase plodov pri podganah ob odmerkih, ki so jih spremljali toksični učinki pri samicah-materah (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Cinakalcet Synthron naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če možne koristi upravičujejo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cinakalcet pri človeku izloča v materino mleko. V mleko doječih podgan se cinakalcet izloča z velikim razmerjem med mlekom in plazmo. Po natančni oceni koristi in tveganj se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi prenehanje zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Synthron.

Plodnost

Kliničnih podatkov v zvezi z učinkom cinakalceta na plodnost ni. Pri študijah na živalih učinkov na plodnost ni bilo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar nekateri neželeni učinki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila

Sekundarni hiperparatiroidizem, paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

Na osnovi razpoložljivih podatkov o bolnikih, ki so cinakalcet prejeli v študijah, kontroliranih s placebom, in študijah z enim krakom, sta bila najpogosteje poročana neželena učinka navzea in bruhanje. Pri večini bolnikov sta bila navzea in bruhanje blaga do zmerno huda in prehodne narave. Navzea in bruhanje sta bila glavna razloga za prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov.

b) Tabeliran seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki jih je na podlagi ocene najboljših dokazov o vzročnosti vsaj možno pripisati zdravljenju s cinakalcetom iz študij, kontroliranih s placebom, in študij z enim krakom, so navedeni spodaj ob upoštevanju sledečega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Pogostnosti neželenih učinkov iz kontroliranih kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila so:

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Pogosti *	preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija
	Pogosti	zmanjšanje apetita
Bolezni živčevja	Pogosti	epileptični napadi †
	Pogosti	omotica
	Pogosti	parestezija
	Pogosti	glavobol
Srčne bolezni	Neznana *	poslabšanje srčnega popuščanja †
	Neznana *	podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije †
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	okužba zgornjih dihal
	Pogosti	dispneja
	Pogosti	kašelj
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea
	Zelo pogosti	bruhanje
	Pogosti	dispepsija
	Pogosti	driska
	Pogosti	bolečine v trebuhu
	Pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	zaprtost
	Pogosti	izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mialgija
	Pogosti	spazmi mišic
	Pogosti	bolečine v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	astenija

Preiskave	Pogosti	hipokalciemija †
	Pogosti	hiperkaliemija
	Pogosti	znižane koncentracije testosterona †

† glejte poglavje 4.4

* glejte del c

c) Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne reakcije

Med uporabo zdravila Cinakalcet Synthron v obdobju trženja zdravila so bile ugotovljene preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom in urtikarijo. Pogostnosti posameznih primerov, vključno z angioedemom in urtikarijo, ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščanja

Med varnostnim spremljanjem v obdobju trženja zdravila so bila pri bolnikih, ki so imeli okvarjeno delovanje srca in so se zdravili s cinakalcetom, poročila o idiosinkratičnih primerih hipotenzije in/ali poslabšanja srčnega popuščanja. Njune pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalciemije

Med uporabo zdravila Cinakalcet Synthron v obdobju trženja zdravila sta bili ugotovljeni podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalciemije; njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 4.4).

d) Pediatrična populacija

Zdravilo Cinakalcet Synthron ni indicirano za uporabo pri pediatričnih bolnikih. Varnost in učinkovitost zdravila Cinakalcet Synthron v pediatrični populaciji nista ugotovljeni. Pri bolniku s hudo hipokalciemijo v pediatričnem kliničnem preskušanju so poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kelj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Z dializo zdravljeni bolniki so varno dobivali odmerke, titrirane do 300 mg enkrat na dan.

Prevelik odmerek zdravila Cinakalcet Synthron lahko povzroči hipokalciemijo. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov hipokalciemije, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Cinakalcet je močno vezan na beljakovine, zato hemodializa za zdravljenje prevelikega odmerka ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za uravnavanje homeostaze kalcija; paratiroideo zavirajoče učinkovine, druge paratiroideo zavirajoče učinkovine; oznaka ATC: H05BX01.

Mehanizem delovanja

Glavni regulator izločanja PTH so receptorji, ki zaznavajo kalcij, na površini glavnih celic občitnic. Cinakalcet je kalcimimetično zdravilo, ki neposredno zniža koncentracijo PTH tako, da poveča občutljivost teh receptorjev na zunajcelični kalcij. Znižanje PTH spremlja sočasno znižanje koncentracije kalcija v serumu.

Znižanje koncentracije PTH korelira s koncentracijo cinakalceta.

Ko je doseženo stacionarno stanje, ostane koncentracija kalcija v serumu med odmernim intervalom stalna.

Sekundarni hiperparatiroidizem

Pri dializnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic in neobvladanim sekundarnim hiperparatiroidizmom (N = 1.136) so opravili tri 6-mesečne, dvojno slepe, s placebom nadzorovane klinične študije. Demografske in izhodiščne značilnosti so bile reprezentativne za populacijo dializnih bolnikov s sekundarnim hiperparatiroidizmom. Povprečna izhodiščna koncentracija iPTH za vse tri študije je bila v skupinah s cinakalcetom 733 pg/ml (77,8 pmol/l) in v skupinah s placebom 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66 % bolnikov je ob vključitvi v študijo dobivalo sterole vitamina D, > 90 % pa jih je dobivalo vezalce fosfatov. Pri prejemnikih cinakalceta so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in standardno oskrbo, ugotovili značilno znižanje iPTH, zmožka kalcija in fosforja v serumu (Ca x P) ter kalcija in fosforja. Rezultati vseh treh študij so se skladali. V posameznih študijah je primarni cilj (delež bolnikov z iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) doseglo 41 %, 46 % oz. 35 % bolnikov, ki so dobivali cinakalcet, in 4 %, 7 % oz. 6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Približno 60 % s cinakalcetom zdravljenih bolnikov je doseglo ≥ 30 % znižanje koncentracije iPTH; tak učinek je bil dosleden prek spektra različnih izhodiščnih koncentracij iPTH. Povprečno znižanje serumskega Ca x P je bilo 14 %, kalcija 7 % in fosforja 8 %.

Znižanje iPTH in Ca x P se je ohranilo za obdobje do 12 mesecev zdravljenja. Cinakalcet je znižal koncentracije iPTH, Ca x P, kalcija in fosforja ne glede na izhodiščno raven iPTH ali Ca x P, način dialize (peritonealna dializa ali hemodializa), trajanje dialize in uporabo ali neuporabo sterolov vitamina D.

Znižanje PTH je bilo povezano z neznačilnimi znižanji označevalcev presnove kosti (za kosti specifične alkalne fosfataze, N-telopeptida), kostne premene in fibroze kosti. V post-hoc analizah kumulativnih podatkov iz 6- in 12-mesečnih kliničnih študij so bile Kaplan-Meierjeve ocene za zlome kosti in paratiroidektomije v skupini s cinakalcetom nižje kot v kontrolni skupini.

Podatki raziskovalnih študij pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic in sekundarnim hiperparatiroidizmom brez dializnega zdravljenja kažejo, da cinakalcet zniža koncentracijo PTH v podobni meri kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic in sekundarnim hiperparatiroidizmom, ki so na dializi. Vendar učinkovitost, varnost, optimalni odmerki in terapevtski cilji za zdravljenje predializnih bolnikov z ledvično odpovedjo niso ugotovljeni. Te študije kažejo, da je tveganje za hipokalcemijo večje pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki niso na dializi in prejemajo cinakalcet, kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so na dializi in prejemajo cinakalcet. Vzrok bi lahko bile nižje izhodiščne koncentracije kalcija v serumu in/ali še nekaj ohranjene ledvične funkcije.

Študija EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) je bila randomizirana, dvojno slepa klinična študija, v kateri so ocenjevali cinakalcet klorid v primerjavi s placebom za zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov in za kardiovaskularne dogodke pri

3.883 bolnikov s sekundarnim hiperparatiroidizmom in kronično boleznijo ledvic, ki so na dializi. Študija ni dosegla primarnega cilja in sicer dokazanega zmanjšanja tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov ali kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom, hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris, srčnim popuščanjem ali perifernim žilnim dogodkom (HR-razmerje ogroženosti 0,93, 95 % interval zaupanja: 0,85, 1,02, $p = 0,112$). Po korekciji za izhodiščne značilnosti v sekundarni analizi je bilo razmerje ogroženosti za primarni sestavljeni opazovani dogodek 0,88, 95 % interval zaupanja: 0,79, 0,97.

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

V eni študiji je 46 bolnikov (29 s paratiroidnim karcinomom in 17 s primarnim hiperparatiroidizmom in hudo hiperkalcemijo, pri katerih paratiroidektomija ni bila uspešna ali je bila kontraindicirana) dobivalo cinakalcet do 3 let (povprečje pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom je bilo 328 dni, pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa 347 dni). Cinakalcet so dobivali v odmerkih od 30 mg dvakrat na dan do 90 mg štirikrat na dan. Primarni cilj študije je bilo znižanje kalcija v serumu za ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom se je povprečna koncentracija kalcija v serumu znižala s 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (s 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa se je koncentracija kalcija v serumu znižala z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (s 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). Osemnajstim od 29 bolnikov (62 %) s paratiroidnim karcinomom in 15 od 17 preiskovancev (88 %) s primarnim hiperparatiroidizmom se je kalcij v serumu znižal za ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

V 28-tedensko, s placebom kontrolirano študijo, je bilo vključenih 67 bolnikov s primarnim hiperparatiroidizmom, ki so izpolnjevali merila za paratiroidektomijo na podlagi korigiranega celotnega kalcija v serumu ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), toda $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), a jim ni bilo mogoče narediti paratiroidektomije. Cinakalcet so jim uvedli v odmerku 30 mg dvakrat na dan, nato pa so odmere prilagajali, da so vzdrževali korigirano celotno koncentracijo serumskega kalcija znotraj normalnega območja. V primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je signifikatno večji delež bolnikov, ki so prejeli cinakalcet, dosegel povprečno korigirano celotno koncentracijo kalcija v serumu $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) in ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) znižanje od povprečne korigirane celotne koncentracije kalcija v serumu v primerjavi z izhodiščem (75,8 % v primerjavi z 0% in 84,8 % v primerjavi s 5,9 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cinakalcet doseže največjo koncentracijo v plazmi v približno 2 do 6 urah po peroralni uporabi zdravila Cinakalcet Synthron.

Na podlagi primerjav med študijami ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost cinakalceta pri preiskovancih na tešče okrog 20-25 %. Zaužitje zdravila Cinakalcet Synthron s hrano poveča biološko uporabnost cinakalceta za približno 50-80 %. Zvišanje koncentracije cinakalceta v plazmi je podobno, ne glede na vsebnost maščob v obroku.

V odmerkih nad 200 mg se absorpcija zasiti, verjetno zaradi slabe topnosti.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je velik (približno 1000 litrov), kar kaže na obširno porazdelitev. Cinakalcet je približno 97 % vezan na beljakovine v plazmi in se minimalno porazdeli v eritrocite.

Po absorpciji je upadanje koncentracije cinakalceta dvofazno, z uvodnim razpolovnim časom približno 6 ur in končnim razpolovnim časom od 30 do 40 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja cinakalceta je doseženo v 7 dneh ob minimalnem kopičenju. Farmakokinetika cinakalceta se s časom ne spreminja.

Biotransformacija

Presnova cinakalceta poteka z več encimi, pretežno s CYP3A4 in CYP1A2 (prispevek CYP1A2 klinično ni opredeljen). Glavni presnovki v obtoku so neaktivni.

Na podlagi podatkov *in vitro* cinakalcet močno zavira CYP2D6, a v klinično doseženih koncentracijah ne zavira drugih encimov CYP, vključno s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 in ne inducira CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Po aplikaciji 75 mg radioaktivno označenega odmerka zdravim prostovoljcem se je cinakalcet hitro in izdatno presnovil z oksidacijo, ki ji je sledila konjugacija. Glavna pot izločanja radioaktivnosti je bilo izločanje presnovkov skozi ledvice. Približno 80 % odmerka se je pojavilo v urinu in 15 % v blatu.

Linearnost/nelinearnost

V razponu odmerkov od 30 do 180 mg enkrat na dan se AUC in C_{max} cinakalceta povečujeta približno linearno.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Kmalu po uporabi zdravila začne koncentracija PTH upadati in doseže najnižjo točko približno 2 do 6 ur po odmerku, kar ustreza C_{max} cinakalceta. Ko začne koncentracija cinakalceta upadati, se koncentracija PTH zvišuje do 12 ur po odmerku zdravila, nato ostane supresija PTH približno stalna do konca odmernega intervala enkrat na dan. Koncentracijo PTH so v kliničnih preskušanjih cinakalceta merili na koncu odmernega intervala.

Starejši: V farmakokinetiki cinakalceta ni klinično pomembnih razlik glede na starost.

Insuficienca ledvic: Farmakokinetični profil cinakalceta pri bolnikih z blago, zmerno in hudo insuficienco ledvic ter pri bolnikih na hemodializi ali peritonealni dializi je primerljiv farmakokinetičnemu profilu pri zdravih prostovoljcih.

Insuficienca jeter: Blaga okvara jeter ni pomembneje vplivala na farmakokinetiko cinakalceta. V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter je povprečna AUC cinakalceta pri preiskovancih z zmerno okvaro približno 2-krat večja, pri preiskovancih s hudo okvaro pa približno 4-krat večja. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je povprečni razpolovni čas cinakalceta podaljšan za 33 % in pri bolnikih s hudo okvaro jeter za 70 %. Okvarjeno delovanje jeter ne vpliva na vezavo cinakalceta na beljakovine. Ker so odmerki titrirani za vsakega bolnika posebej glede na parametre varnosti in učinkovitosti, pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno dodatno prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spol: Očistek cinakalceta je pri ženskah morda manjši kot pri moških. Ker je odmerek titriran za vsakega bolnika posebej, dodatno prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

Pediatrična populacija: Farmakokinetiko cinakalceta po enem peroralnem odmerku 15 mg so raziskali pri 12 pediatričnih bolnikih (starih 6-17 let) s kronično boleznijo ledvic, zdravljenih z dializo. Povprečni vrednosti AUC (23,5 (razpon: od 7,22 do 77,2) ng*h/ml) in C_{max} (7,26 (razpon: od 1,80 do 17,4) ng/ml) sta bili v okviru približno 30 % povprečnih vrednosti AUC in C_{max}, ugotovljenih v eni študiji pri zdravih odraslih po enem peroralnem odmerku 30 mg (AUC 33,6 (razpon: od 4,75 do 66,9) ng*h/ml in C_{max} 5,42 (razpon: od 1,41 do 12,7) ng/ml). Podatkov pri pediatričnih preiskovancih je malo, zato pri posameznem odmerku cinakalceta ni mogoče izključiti možne večje izpostavljenosti lažjih/mlajših pediatričnih preiskovancev v primerjavi s težjimi/starejšimi. Farmakokinetika pri pediatričnih preiskovancih po več odmerkih ni raziskana.

Kajenje: Očistek cinakalceta je pri kadilcih večji kot pri nekadilcih, verjetno zaradi indukcije presnove s CYP1A2. Če bolnik preneha ali začne kaditi, se koncentracija cinakalceta v plazmi lahko spremeni in lahko je potrebna prilagoditev odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Cinakalcet za kunce ni bil teratogen v odmerku, ki je bil (na podlagi AUC) 0,4-krat tolikšen kot največji človeški odmerek za sekundarni hiperparatiroidizem (180 mg/dan). Neteratogeni odmerek pri podganah je bil (na podlagi AUC) 4,4-krat tolikšen kot največji odmerek za sekundarni hiperparatiroidizem. Ob izpostavljenosti, ki je bila do 4-krat tolikšna kot pri humanem odmerku 180 mg/dan, zdravlilo ni vplivalo na plodnost samcev ali samic (varnostne meje pri majhni populaciji bolnikov, ki so dobivali največji klinični odmerek 360 mg na dan, bi bile približno polovične glede na zgoraj navedene).

Ob največjem odmerku sta se rahlo zmanjšali telesna masa in uživanje hrane bregih podgan. Ob odmerkih, pri katerih so imele breje samice hudo hipokalcemijo, so ugotovili zmanjšanje telesne mase plodov. Cinakalcet pri kunkah dokazano prehaja skozi placentno pregrado.

Cinakalcet ni pokazal genotoksičnega ali kancerogenega potenciala. Varnostne meje, ugotovljene v toksikoloških študijah, so nizke zaradi hipokalcemije, ki omejuje odmerek in so jo opazili v živalskih modelih. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študijah kancerogenega potenciala pri glodalcih so ugotavljali katarakte in motnjave leč; takšnih sprememb niso ugotovili pri psih in opicah in tudi ne v kliničnih študijah, v katerih so spremljali nastajanje katarakt. Znano je, da se pri glodalcih zaradi hipokalcemije pojavijo katarakte.

V študijah *in vitro* so za transporter serotonina ugotovili 7-krat večje vrednosti IC₅₀ in za K_{ATP}-kanale 12-krat večje vrednosti IC₅₀ kot je bila EC₅₀ za kalcij-zaznavajoče receptorje pod enakimi eksperimentalnimi pogoji. Klinični pomen tega ni znan, ni pa mogoče povsem izključiti možnosti delovanja cinakalceta na te sekundarne cilje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

predgelirani škrob (koruzni)
mikrokristalna celuloza (E460)
povidon (K-29/32)
krospovidon (tipa A in B)
magnezijev stearat (E572)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Prevleka tablete

Polivinil alkohol delno hidroliziran (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (L 4000)
smukec (E553b)
indigotin (E132),
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina <ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo>

PVC / PE / PVDC / Al prozoren pretisni omot

Velikosti pakiranja: škatla vsebuje 14, 28 ali 84 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02217/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 8. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 10. 2015