

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cinakalcet Helm 30 mg filmsko obložene tablete

Cinakalcet Helm 60 mg filmsko obložene tablete

Cinakalcet Helm 90 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 30 mg tableta vsebuje 67,2 mg laktoze.

Ena 60 mg tableta vsebuje 134,3 mg laktoze.

Ena 90 mg tableta vsebuje 202,0 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Svetlo zelena, ovalna, izbočena, filmsko obložena tableta 9.6-10.0 mm dolžina z oznako "C" na eni strani in "30" na drugi strani.

Svetlo zelena, ovalna, izbočena, filmsko obložena tableta 12.3-12.7 mm dolžina z oznako "C" na eni strani in "60" na drugi strani.

Svetlo zelena, ovalna, izbočena, filmsko obložena tableta 14.05-14.45 mm dolžina z oznako "C" 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 Helm 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 po smernicah indicirana paratiroidektomija (odstranitev občutničnih žlez), 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 Helm je potrebno titrirati 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 Helm in meritvijo koncentracije PTH mora miniti vsaj 12 ur. Upoštevati je treba veljavne smernice za zdravljenje.

Po začetku zdravljenja ali prilagoditvi odmerka zdravila Cinakalcet Helm je potrebno PTH spremljati od enega do štirih tednov. Med vzdrževalnim zdravljenjem je potrebno PTH kontrolirati približno na 1-3 mesece. Za merjenje koncentracije PTH je mogoče uporabiti intaktni PTH (iPTH) ali biointaktni PTH (biPTH); zdravljenje z cinakalcetom ne spremeni razmerja med iPTH in biPTH.

Med titriranjem odmerka je potrebno pogosto kontroliranje koncentracije kalcija v serumu; prav tako je potrebno kontrolirati koncentracijo kalcija v prvem tednu po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka zdravila Cinakalcet Helm. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba koncentracijo kalcija v serumu izmeriti približno enkrat na mesec. Če koncentracija kalcija v serumu pade pod normalno območje, je potrebno ustrezno ukrepati, vključno s prilagoditvijo sočasne terapije (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Cinakalcet Helm pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

Odrasli in starejši (> 65 let)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cinakalcet Helm za odrasle je 30 mg dvakrat na dan. Odmerjanje zdravila Cinakalcet Helm 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 potrebno izmeriti v roku enega tedna po začetku zdravljenja oz. po prilagoditvi odmerka zdravila Cinakalcet Helm. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je potrebno kalcij v serumu meriti na 2 do 3 mesece. Po titriranju do največjega odmerka cinakalceta je potrebno kalcij v serumu redno kontrolirati; če zdravilo ne ohranja klinično pomembnega znižanja kalcija v serumu, premislite o prenehanju zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Helm (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Cinakalcet Helm je kontraindicirano 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 Helm 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 Helm je priporočljivo vzeti skupaj 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 na 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 Helm ne smete začeti pri bolnikih pri katerih je vrednost z albuminom korigiranega kalcija v serumu pod spodnjo mejo normalnega območja.

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom so bili opisani življenjsko ogrožujoči dogodki in smrtni izidi, povezani s hipokalcemijo. Med znaki hipokalcemije so lahko parestezije, mialgije, krči, tetanija in konvulzije. Znižan kalcij v serumu lahko tudi podaljša 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.

Cinakalcet znižuje koncentracijo kalcij v serumu, zato je potrebno bolnike natančno nadzirati glede hipokalcemije (glejte poglavje 4.2). Kalcij v serumu je treba izmeriti znotraj enega tedna po začetku zdravljenja ali prilagoditvi odmerka zdravila Cinakalcet Helm. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je potrebno koncentracijo kalcija v serumu izmeriti približno enkrat mesečno.

Če koncentracija kalcija v serumu pade pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in/ali se pojavijo simptomi hipokalcemije, so priporočljivi naslednji ukrepi:

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 prilagoditi koncentracijo kalcija v dializni tekočini.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali vztrajajoči simptomi hipokalcemije kljub poskusom za zvišanje kalcija v serumu	Zmanjšajte odmerek cinakalceta ali odmerek odložite.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali vztrajajoči simptomi hipokalcemije, vrednosti vitamina D pa ni mogoče zvišati	Odložite uporabo cinakalceta, dokler koncentracija kalcija v serumu ne doseže 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) in/ali dokler se ne rešijo simptomi hipokalcemije. Ob ponovnem začetku zdravljenja je treba uporabiti naslednji najnižji odmerek cinakalceta.

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

Cinakalcet ni indiciran za bolnike s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo. Rezultati raziskovalnih študij kažejo, 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/l [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.

Konvulzije

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

Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščanja

V postmarketinških raziskavah varnosti so poročali o posameznih idiosinkratičnih primerih hipotenzije in/ali poslabšanju srčnega popuščanja 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 prejeli placebo, do srčnega popuščanja pa je prišlo pri 2 % bolnikov, ki so prejeli cinakalcet ali placebo.

Splošno

Adinamična kostna bolezen 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 s cinakalcetom, koncentracija PTH zniža pod priporočeno ciljno območje, zmanjšajte odmerke zdravila Cinakalcet Helm in/ali sterolov vitamina D ali prekinite terapijo.

Koncentracija testosterona

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je koncentracija testosterona pogosto pod normalnim območjem. V klinični študiji bolnikov s končno ledvično odpovedjo na dializi se je koncentracija prostega testosterona po 6 mesecih zdravljenja s cinakalcetom 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 cinakalcet. 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 Helm pri teh bolnikih uporabljati previdno, zdravljenje pa natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco na galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

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) je povzročila približno 2-kraten porast koncentracije cinakalceta. Če bolnik, ki dobiva zdravilo Cinakalcet Helm, začne ali preneha uporabljati terapijo z močnim zaviralcem encima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, telitromicinom, vorikonazolom, ritonavirjem) ali njegovim induktorjem (npr. rifampicinom), je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila cinakalceta.

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 Helm sočasno z učinkovinami, ki imajo nizek terapevtski indeks in se pretežno presnavljajo s CYP2D6 encimom (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin), je lahko potrebna prilagoditev odmerka sočasno uporabljenih zdravil.

Dezipramin: Sočasna uporaba 90 mg cinakalceta enkrat na dan in 50 mg dezipramina (tricikličnega antidepresiva, ki se primarno presnavlja s CYP2D6) je pri izrazitih presnavljalcih s CYP2D6 izpostavljenost dezipraminu značilno povečala 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 Helm naj bi med nosečnostjo uporabljati 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 med koristjo in tveganjem se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Helm.

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 s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar nekatere neželene reakcije lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (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 prejemali v študijah, kontroliranih s placebom, in študijah z enim krakom, sta bila najpogosteje poročana neželena učinka slabost in bruhanje. Pri večini bolnikov sta bila slabost in bruhanje blaga do zmerno huda in prehodne narave. Slabost in bruhanje sta bila glavna razloga za prekinitev zdravljenja, ki je bilo posledica 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 zmanjšanje apetita
Bolezni živčevja	pogosti	konvulzije† omotica parestezija glavobol
Srčne bolezni	neznana*	poslabšanje srčnega popuščanja† podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije†
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	okužba zgornjih dihal dispneja kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	slabost bruhanje
	pogosti	dispepsija driska bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha zaprtost

Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija spazmi mišic bolečine v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
Preiskave	pogosti	hipokalcemija† hiperkaliemija znižane koncentracije testosterona†

† glejte poglavje 4.4

* glejte del c

c) Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne reakcije

Med uporabo cinakalceta 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

V postmarketinških raziskavah varnosti so poročali o posameznih idiosinkratičnih primerih hipotenzije in/ali poslabšanju srčnega popuščanja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca, ki so se zdravili s cinakalcetom. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije

V obdobju trženja je bilo ugotovljeno podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije; pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 4.4).

d) Pediatrična populacija

Cinakalcet ni indiciran za uporabo pri pediatrični populaciji. Varnost in učinkovitost cinakalceta pri pediatrični populaciji nista ugotovljeni. V pediatričnem kliničnem preskušanju so poročali o smrtnem izidu pri bolniku s hudo hipokalcemijo (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@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za bolnike zdravljene z dializo so bili varni odmerki do 300 mg enkrat dnevno.

Prevelik odmerek cinakalceta lahko povzroči hipokalcemijo. V primeru prevelikega odmerjanja je treba pri bolniku spremljati znake in simptome hipokalcemije. Potrebno je simptomatsko in podporno zdravljenje. Cinakalcet je močno vezan na beljakovine, zato hemodializa za zdravljenje prevelikega odmerjanja ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Glavni regulator izločanja paratiroidnega hormona (PTH) so receptorji na površini glavnih celic občutnic, ki zaznavajo kalcij. Cinakalcet poveča občutljivost teh receptorjev na zunajcelični kalcij in tako neposredno zniža koncentracijo PTH. Znižanje PTH privede do znižanja 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 šestmesečne, 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, zmnožka 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 \leq 250 pg/ml (\leq 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 \geq 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 zmnožka kalcija in fosforja v serumu (Ca x P) se je ohranilo za obdobje do 12 mesecev zdravljenja. Cinakalcet je znižal ravni iPTH, Ca x P, kalcij in fosfor ne glede na izhodiščno raven iPTH ali Ca x P, način in trajanje dialize (peritonealna dializa ali hemodializa) in uporabo ali neuporabo sterolov vitamina D.

Znižanje iPTH je bilo povezano z neznačilnimi znižanji označevalcev kostne preнове (kostno specifična alkalna fosfataza, N-telopeptid), kostne razgradnje in fibroze kosti. V post-hoc analizah kumulativnih podatkov pridobljenih iz 6- in 12-mesečnih kliničnih študij so bile Kaplan-Meierjeve ocene za zlome kosti in paratiroidektomije v skupini, ki je prejela cinakalcet 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 zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov in za kardiovaskularne dogodke pri 3.883 bolnikih s sekundarnim hiperparatiroidizmom in kronično boleznijo ledvic, ki so na dializi pri skupini, ki je prejela cinacalcet klorid v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. 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 ključni študiji je 46 bolnikov (29 s paratiroidnim karcinomom in 17 s primarnim hiperparatiroidizmom, pri katerih paratiroidektomija ni bila uspešna ali je bila kontraindicirana) dobivalo cinacalcet do tri leta (povprečje pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom je bilo 328 dni, pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa 347 dni). Cinacalcet 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 ≥ 10 mg/l ($\geq 0,25$ mmol/l). Pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom se je povprečna koncentracija kalcija v serumu znižala s 141 mg/l na 124 mg/l (s 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa se je koncentracija kalcija v serumu znižala z 127 mg/l na 104 mg/l (s 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). 18 od 29 bolnikov (62 %) s paratiroidnim karcinomom in 15 od 17 preiskovancev (88 %) s primarnim hiperparatiroidizmom se je kalcij v serumu znižal za ≥ 10 mg/l ($\geq 0,25$ 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. Cinacalcet so jim uvedli v odmerku 30 mg dvakrat na dan, nato pa so odmerek prilagajali, da so vzdrževali korigirano celotno koncentracijo kalcija znotraj normalnega območja. V primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je signifikatno večji delež bolnikov, ki so prejeli cinacalcet, 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 izhodiščno koncentracijo (75,8 % v primerjavi z 0 % in 84,8 % v primerjavi s 5,9 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cinacalcet doseže največjo koncentracijo v plazmi v približno 2 do 6 urah po peroralni uporabi zdravila Cinacalcet Helm.

Na podlagi primerjav med študijami ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost cinacalceta pri preiskovancih na tešče okrog 20-25 %. Zaužitje zdravila Cinacalcet Helm s hrano poveča biološko uporabnost cinacalceta za približno 50-80 %. Zvišanje koncentracije cinacalceta 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. Cinacalcet je približno 97 % vezan na beljakovine v plazmi in se minimalno porazdeli v eritrocite.

Po absorpciji je upadanje koncentracije cinacalceta dvofazno, z uvodnim razpolovnim časom približno 6 ur in končnim razpolovnim časom od 30 do 40 ur. Stacionarno stanje cinacalceta je doseženo v 7 dneh ob minimalnem kopičenju. Farmakokinetika cinacalceta 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 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 po dveh do šestih urah po odmerku, kar sovпада s maksimalno koncentracijo (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. Koncentracijo PTH so v kliničnih preskušanjih cinakalceta merili na koncu odmernega intervala.

Starejši: Na farmakokinetiko cinakalceta starost klinično ne vpliva.

Ledvično popuščanje: Farmakokinetični profil cinakalceta pri bolnikih z blagim, zmernim in hudim ledvičnim popuščanjem ter pri bolnikih na hemodializi ali peritonealni dializi je primerljiv kot pri zdravih prostovoljcih.

Jetrno popuščanje: 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 lahko pri ženskah 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 15 mg peroralnem odmerku so raziskali pri 12 pediatričnih bolnikih (starih med 6 in 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 30 mg peroralnem odmerku (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 danem odmerku cinakalceta ni mogoče izključiti možne večje izpostavljenosti lažjih/mlajših pediatričnih preiskovancev v primerjavi s težjimi/starejšimi. Farmakokinetika pri pediatričnih preiskovancih po večkratnih odmerkih ni raziskana.

Kajenje: Očistek cinakalceta je pri kadilcih večji kot pri nekadilcih, verjetno zaradi indukcije CYP1A2. Če bolnik preneha ali začne kaditi, se lahko koncentracija cinakalceta v plazmi 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, zdravilo 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 brejih podgan. Ob odmerkih, pri katerih so imele breje samice hudo hipokalcemijo, so ugotovili zmanjšanje telesne mase plodov. Cinakalcet pri kunkah dokazano prehaja skozi placentu.

Cinakalcet ni pokazal genotoksičnega ali kancerogenega potenciala. Varnostne meje, ugotovljene v toksikoloških študijah, so nizke zaradi hipokalcemije, ki omejuje odmerek in so jo opažali v živalskih modelih. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študijah kancerogenega potenciala pri glodalcih so ugotavljali katarakte in motnost 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 IC_{50} in za K_{ATP} -kanale 12-krat večje vrednosti IC_{50} kot je bila EC_{50} za kalcij zaznavne 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

- laktoza monohidrat
- mikrokristalna celuloza (tip 102)
- predgelirani škrob (koruzni)
- krospovidon (tip A)
- magnezijev stearat
- smukec

Prevlaka tablete (SheffCoat zelena L1171G23)

- hipromeloza (3 cP, 6 cP)
- titanov dioksid (E171),
- laktoza monohidrat
- triacetin
- indigotin (E132)
- rumeni železov oksid (E172))

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/aluminij), ki vsebuje 14 tablet. Velikosti pakiranj z 1 pretisnim omotom (14 tablet), z 2 pretisnima omotoma (28 tablet) ali s 6 pretisnimi omoti (84 tablet) na škatlo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helm AG
Nordkanalstr. 28
20097 Hamburg
Nemčija

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

H/16/02121/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.03.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.09.2015