

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cinacalcet STADA 30 mg potahované tablety
Cinacalcet STADA 60 mg potahované tablety
Cinacalcet STADA 90 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cinacalcet STADA 30 mg potahované tablety:
Jedna potahovaná tableta obsahuje cinacalcetum 30 mg (jako cinacalceti hydrochloridum 33,067 mg).

Cinacalcet STADA 60 mg potahované tablety:
Jedna potahovaná tableta obsahuje cinacalcetum 60 mg (jako cinacalceti hydrochloridum 66,133 mg).

Cinacalcet STADA 90 mg potahované tablety:
Jedna potahovaná tableta obsahuje cinacalcetum 90 mg (jako cinacalceti hydrochloridum 99,200 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Cinacalcet STADA 30 mg potahované tablety
Oválné, bikonvexní, zelené potahované tablety o rozměrech přibližně 10,1 mm x 5,2 mm.

Cinacalcet STADA 60 mg potahované tablety
Oválné, bikonvexní, zelené potahované tablety s rýhou na jedné straně, o rozměrech přibližně 14,6 mm x 6,8 mm.
Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Cinacalcet STADA 90 mg potahované tablety
Oválné, bikonvexní, zelené potahované tablety o rozměrech přibližně 16,4 mm x 7,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí

Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění (ESRD).

Pediatrická populace

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

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

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza u dospělých

Snížení hyperkalcemie u pacientů:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučená počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Cinacalcet STADA se má titrovat každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH). Hladina PTH má být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání přípravku Cinacalcet STADA, s odkazem na aktuální doporučení léčby.

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

Úprava dávky na základě hladin kalcia v séru

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

Při titrování dávky je potřeba hladinu kalcia v séru často sledovat, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby přípravkem Cinacalcet STADA nebo po úpravě dávky. Po dosažení udržovací dávky má být hladina kalcia v séru měřena přibližně jednou za měsíc. V případě, že hladiny korigovaného sérového kalcia klesnou pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/nebo se objeví příznaky hypokalcemie, je doporučeno následující opatření:

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

Pediatrická populace

Korigovaná hladina sérového kalcia má být před podáním první dávky cinakalcetu na úrovni horní hranice referenčního intervalu specifikovaného podle věku nebo nad ní, a má se pečlivě sledovat (viz bod 4.4). Normální rozmezí hladin kalcia se liší v závislosti na metodách používaných místní laboratoří a věku dítěte/pacienta.

Doporučená zahajovací dávka u dětí ve věku ≥ 3 roky až < 18 let je $\leq 0,20$ mg/kg jednou denně na základě suché hmotnosti pacienta (viz tabulka 1).

Dávka může být zvýšena, aby se dosáhlo požadovaného cílového rozmezí iPTH. Dávka má být postupně zvyšována prostřednictvím dostupných úrovní dávek (viz tabulka 1), ne častěji než každé 4 týdny. Dávka může být zvýšena až na maximální dávku 2,5 mg/kg/den, která nesmí překročit celkovou denní dávku 180 mg.

Tabulka 1. Denní dávka cinakalcetu u pediatrických pacientů

Suchá hmotnost pacienta (kg)	Úvodní dávka (mg)	Dostupné sekvenční úrovně dávek (mg)
10 až $< 12,5$	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 a 15
$\geq 12,5$ až < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 a 30
≥ 25 až < 36	5	5; 10; 15; 30 a 60
≥ 36 až < 50	5	5; 10; 15; 30; 60 a 90
≥ 50 až < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 a 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 a 180

Poznámka

Pro děti, které potřebují dávku nižší než 30 mg, nebo které nejsou schopny polykat tablety, jsou k dispozici jiné síly/lékové formy cinakalcetu.

Úprava dávky na základě hladin PTH

Hodnoty PTH mají být posouzeny nejméně za 12 hodin po podání cinakalcetu, a hodnoty iPTH mají být měřeny 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo úpravě dávky cinakalcetu.

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

- Pokud je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) a ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), je třeba snížit dávku cinakalcetu na další nižší dávku.
- Pokud je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), má se léčba cinakalcetem ukončit; léčbu je možné znovu zahájit další nižší dávkou, jakmile je iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Pokud byla léčba cinakalcetem přerušena po dobu delší než 14 dní, je zapotřebí ji znovu zahájit doporučenou počáteční dávkou.

Úprava dávky na základě hladin vápníku v séru

Hladina sérového kalcia má být změřena do 1 týdne po zahájení léčby nebo úpravě dávky cinakalcetu.

Jakmile je stanovena udržovací dávka, doporučuje se týdenní měření sérového kalcia. Hladiny sérového kalcia u pediatrických pacientů mají být udržovány v normálním rozmezí. Pokud se hladina sérového kalcia sníží pod normální rozmezí, nebo se vyskytnou příznaky hypokalcemie, je třeba učinit vhodné kroky pro úpravu dávky, jak je uvedeno v tabulce 2 níže:

Tabulka 2: Úprava dávky u pediatrických pacientů ve věku ≥ 3 až < 18 let

Korigovaná sérová hladina kalcia nebo klinické příznaky hypokalcemie	Doporučení pro dávkování
Korigovaná hladina kalcia v séru je stejná nebo nižší než dolní limit normální hodnoty stanovené podle věku <u>nebo</u> pokud se objeví příznaky hypokalcemie bez ohledu na hladinu kalcia.	Ukončit léčbu cinacalcetem.* Podat doplňky kalcia, fosfátové vazáče obsahující kalcium a/nebo steroly vitamínu D, jak je klinicky indikováno.
Celkový korigovaný sérový vápník je vyšší než dolní limit normální hodnoty stanovené dle věku, <u>a současně</u> příznaky hypokalcemie byly vyřešeny.	Léčbu je třeba znovu zahájit další nižší dávkou. Pokud byla léčba cinacalcetem přerušena po dobu delší než 14 dní, má se znovu zahájit doporučenou počáteční dávkou. Pokud pacient před ukončením léčby dostával nejnižší dávku (1 mg/den), léčbu je třeba znovu zahájit stejnou dávkou (1 mg/den).

* Pokud byla léčba zastavena, má se korigovaný sérový vápník změřit během 5 až 7 dnů

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

Poznámka

Pro děti, které potřebují dávku nižší než 30 mg, nebo které nejsou schopny polykat tablety, jsou k dispozici jiné síly/lékové formy cinacalcetu.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučená počáteční dávka přípravku Cinacalcet STADA pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka přípravku Cinacalcet STADA má být upravována každé 2 až 4 týdny sekvenčním zvyšováním dávek, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, v případě potřeby 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového kalcia klesla na horní hranici normálních hodnot nebo pod ní. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina kalcia v séru má být změřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo úpravě dávky přípravku Cinacalcet STADA. Po dosažení udržovací dávky se má sérové kalcium měřit každé 2 až 3 měsíce. Při titrování do maximální dávky přípravku Cinacalcet STADA má být hladina kalcia v séru pravidelně sledována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Cinacalcet STADA (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost cinacalcetu u dětí v léčbě karcinomu příštítných tělísek a primární hyperparatyreózy nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater má být Cinacalcet STADA používán s opatrností a během titrace dávky a při pokračující léčbě je třeba pacienty pečlivě sledovat (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se užívají celé a nesmí se žvýkat, drtit nebo dělit.

Doporučuje se užívat Cinacalcet STADA s jídlem nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinacalcetu, je-li užíván s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sérové kalcium

U dospělých a pediatrických pacientů léčených cinacalcetem byly zaznamenány život ohrožující příhody a fatální následky související s hypokalcemií. Hypokalcemie se může projevit parestéziemi, bolestmi svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi. Pokles sérového kalcia může rovněž prodloužit QT interval, což může vést ke komorové arytmií. U pacientů léčených cinacalcetem byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a komorové arytmie (viz bod 4.8). U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou pacienti se známým vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo užívající léky způsobující prodloužení QT intervalu, je třeba opatrnosti.

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

Dospělí

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

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

Pediatrická populace

Léčba sekundární HPT cinacalcetem má být zahájena pouze u dětí od 3 let a starších s ESRD na udržovací dialyzační terapii, u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou, a s hladinou sérového kalcia na úrovni horní hranice referenčního intervalu specifikovaného dle věku nebo nad ní.

Během léčby cinacalcetem je zapotřebí pečlivě sledovat sérové hladiny kalcia (viz bod 4.2) a kontrolovat dodržování léčby pacientem. Pokud existuje podezření, že léčba není dodržována, nemá se zahájit léčba cinacalcetem nebo zvyšovat dávka.

Před zahájením léčby cinacalcetem a během léčby je třeba zvážit rizika a přínos léčby a schopnost pacienta dodržovat doporučení pro sledování a zvládnutí rizika hypokalcemie.

Je zapotřebí informovat pediatrické pacienty a/nebo jejich pečovatele o příznacích hypokalcemie a o nutnosti dodržování pokynů týkajících se monitorování sérového kalcia, dávkování a způsobu podání.

Nedialyzovaní pacienti s chronickým onemocněním ledvin

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

Křečové stavy

Případy křečových stavů byly hlášeny u pacientů léčených cinakalcetem (viz bod 4.8). Práh pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia. Proto mají být u pacientů léčených cinakalcetem pečlivě sledovány hladiny sérového kalcia, obzvláště u pacientů s křečemi v anamnéze.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

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

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Cinakalcet je třeba podávat s opatrností pacientům, kteří užívají další léky snižující hladiny sérového kalcia. Sérová hladina kalcia se má pečlivě sledovat (viz bod 4.5).

Pacientům léčeným cinakalcetem se nemá podávat etelkalcetid. Souběžné podání může mít za následek těžkou hypokalcemii.

Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH dlouhodobě sníženy pod přibližně 1,5násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Pokud hladina PTH u pacientů léčených cinakalcetem klesne pod doporučené cílové rozmezí, je třeba dávku cinakalcetu a/nebo steroly vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu

U pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění bývají hladiny testosteronu často pod normálními rozmezími. V klinické studii u dospělých dialyzovaných pacientů s ESRD došlo k poklesu středních hladin volného testosteronu po 6 měsících léčby o 31,3 % (medián) u pacientů léčených cinakalcetem, a o 16,3 % u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených cinakalcetem zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam těchto poklesů sérového testosteronu není znám.

Porucha funkce jater

Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byl cinakalcet u těchto pacientů podáván s opatrností a léčba byla pečlivě sledována (viz body 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, je tedy v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že snižují sérovou hladinu kalcia

Souběžné podávání cinakalcetu s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium, může vést ke zvýšenému riziku hypokalcemie (viz bod 4.4). Pacienti užívající cinakalcet nesmí dostávat etelkalcetid (viz bod 4.4).

Účinek jiných léčiv na cinakalcet

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

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36-38 % vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin) na plazmatické

hladiny cinakalcetu nebylo studováno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

Calcium carbonicum: Současné podávání uhličitanu vápenatého (jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

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

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

Účinek cinakalcetu na jiná léčiva

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

Desipramin: Současné podávání 90 mg cinakalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepressiva metabolizovaného převážně působením CYP2D6, významně zvýšilo expozici desipraminu, a to až 3,6násobně (90% interval spolehlivosti: 3,0; 4,4) u pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Dextromethorfan: Opakované dávky 50 mg cinakalcetu zvýšily 11násobně AUC dextromethorfanu v dávce 30 mg (primárně metabolizovaného působením CYP2D6) u pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Warfarin: Opakované perorální podání cinakalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku warfarinu (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII). Absence účinku cinakalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání nasvědčuje tomu, že u člověka není cinakalcet induktorem CYP3A4, CYP1A2 ani CYP2C9.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinakalcetu těhotným ženám. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanek a králícih neprokázaly žádné známky embryonální ani fetální toxicity s výjimkou poklesu hmotnosti plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici (viz bod 5.3). Cinakalcet se má během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda je cinakalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinakalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko:plazma. Po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo terapii cinakalcetem.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U pacientů užívajících cinakalcet byly hlášeny závratě a záchvaty, které mohou mít zásadní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

a) Souhrn bezpečnostního profilu

Sekundární hyperparatyreóza, karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Na základě dostupných údajů od pacientů užívajících cinakalcet v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky nauzea a zvracení. Nauzea a zvracení byly lehké až středně těžké a u většiny pacientů přechodného charakteru. Přerušování terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo především z důvodu nauzey a zvracení.

b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit léčbě cinakalcetem, zaznamenané v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích na podkladě prokázání příčinných souvislostí, jsou uvedeny níže za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Četnosti výskytu nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií a po uvedení přípravku na trh jsou následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté*	Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté	Křeče† Závrať Parestézie Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Není známo*	Zhoršení srdečního selhání† Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii†
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Infekce horních cest dýchacích Dyspnoe Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zvracení
	Časté	Dyspepsie Průjem Bolest břicha Bolest nadbříšku Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie Svalové křeče Bolest zad

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
Vyšetření	Časté	Hypokalcemie† Hyperkalemie Snížené hladiny testosteronu†

†viz bod 4.4

*viz bod c

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

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

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

V rámci sledování bezpečnosti cinakalcetu po jeho uvedení na trh byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí hlášeny idiosynkratické případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání. Frekvenci těchto účinků nelze z dostupných údajů určit.

Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii

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

d) Pediatrická populace

Bezpečnost cinakalcetu v léčbě sekundární HPT u dialyzovaných pediatrických pacientů s ESRD byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a jedné jednoramenné studii (viz bod 5.1). U všech pediatrických subjektů vystavených cinakalcetu v klinických studiích mělo celkem 19 subjektů (24,1 %; 64,5 pacientů na 100 paciento-roků) alespoň jednu nežádoucí příhodu hypokalcemie. Fatální následek byl hlášen v pediatrické klinické studii u pacienta s těžkou hypokalcemií (viz bod 4.4). Cinakalcet má být u pediatrických pacientů používán pouze v případě, že potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Receptory citlivé na vápník na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek jsou hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinacalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny kalcia v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinacalcetu.

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

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí

Byly provedeny tři 6měsíční, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti v ESRD s neléčenou sekundární HPT (n=1136). Demografické a základní vstupní znaky byly reprezentativní pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární HPT. Průměrná výchozí hladina iPTH ve všech třech studiích byla 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinacalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. Šedesát šest procent pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitamínu D a více než 90 % užívalo vazáče fosfátů. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového kalcia a fosforu (Ca x P), kalcia a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinacalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly konzistentní ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo cílového parametru (definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) dosaženo u 41 %, 46 %, resp. 35 % pacientů užívajících cinacalcet ve srovnání s 4 %, 7 %, resp. 6 % pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o \geq 30 % bylo dosaženo přibližně u 60 % pacientů, kteří užívali cinacalcet, a tento účinek byl konzistentní u celého spektra výchozích hladin iPTH. Průměrný pokles sérového Ca x P, kalcia a fosforu v jednotlivých studiích byl 14 %, 7 %, resp. 8 %.

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

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

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární HPT ukázaly, že u těchto pacientů cinacalcet snížil hladiny PTH podobně jako u dialyzovaných pacientů v ESRD a se sekundární HPT. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s renálním selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinacalcet, jsou více ohroženi hypokalcemií, než cinacalcetem léčení pacienti v ESRD, kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími výchozími hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie, která u 3883 dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou a chronickým onemocněním ledvin hodnotila, zda léčba cinacalcetem ve srovnání s placebem snižuje

riziko úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárních příhod. Studie nedosáhla primárního cíle, tj. neprokázala snížení rizika úmrtí ze všech příčin nebo kardiovaskulárních příhod, které zahrnovaly infarkt myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris, srdeční selhání nebo periferní vaskulární příhodu (HR 0,93; 95% CI: 0,85; 1,02; $p = 0,112$). Po úpravě na výchozí charakteristiky byl HR v sekundární analýze pro primární složený cíl 0,88; 95% CI: 0,79; 0,97.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost cinakalcetu v léčbě sekundární HPT u dialyzovaných pediatrických pacientů v ESRD byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a v jedné jednoramenné studii.

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

Procento pacientů, kteří dosáhli primárního cíle ($\geq 30\%$ snížení výchozí průměrné sérové hladiny iPTH v průběhu EAP; týdny 25 až 30) bylo 55 % ve skupině léčené cinakalcetem a 19,0 % ve skupině s placebem ($p = 0,02$). Průměrné hladiny sérového kalcia byly v průběhu EAP ve skupině léčené cinakalcetem v normálním rozmezí. Tato studie byla předčasně ukončena kvůli úmrtí se závažnou hypokalcemií ve skupině léčené cinakalcetem (viz bod 4.8).

Studie 2 byla otevřená studie s 55 pacienty ve věku 6 až < 18 let (průměr 13 let), kteří byli randomizováni k užívání cinakalcetu spolu se standardní léčbou (SOC, $n = 27$) nebo pouze k samotné SOC ($n = 28$). Většina pacientů (75 %) užívala při vstupu do studie steroly vitamínu D. Průměrné výchozí koncentrace iPTH (SD) při vstupu do studie byly 946 (635) pg/ml pro skupinu léčenou cinakalcetem + SOC, a 1228 (732) pg/ml pro skupinu léčenou samotnou SOC. Průměrné výchozí koncentrace (SD) celkového korigovaného sérového kalcia při vstupu do studie byly 9,8 (0,6) mg/dl ve skupině léčené cinakalcetem + SOC a 9,8 (0,6) mg/dl pro skupinu se SOC. Dvacet pět pacientů dostalo alespoň jednu dávku cinakalcetu a průměrná maximální denní dávka cinakalcetu byla 0,55 mg/kg/den. Studie nedosáhla primárního cíle ($\geq 30\%$ snížení průměrné výchozí plazmatické hladiny iPTH v průběhu EAP; týdny 17 až 20). Snížení $\geq 30\%$ průměrné výchozí plazmatické hladiny iPTH v průběhu EAP bylo dosaženo u 22 % pacientů ve skupině léčené cinakalcetem + SOC a u 32 % pacientů ve skupině se SOC.

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

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

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V jedné studii užívalo cinakalcet 46 dospělých pacientů (29 s karcinomem příštítných tělísek a 17 s primární HPT a závažnou hyperkalcemií, u kterých paratyreoidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT). Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Primárním cílovým parametrem studie byl

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

Do 28týdenní placebem kontrolované studie bylo zahrnuto 67 dospělých pacientů s primární HPT, kteří splnili kritéria pro paratyreoidektomii na základě korigovaných celkových sérových hladin kalcia ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) a $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), kteří nemohli podstoupit paratyreoidektomii.

Podávání cinakalcetu bylo zahájeno dávkou 30 mg dvakrát denně, která byla titrována k udržení korigované celkové koncentrace sérového kalcia v normálním rozmezí. Signifikantně vyšší procento pacientů léčených cinakalcetem dosáhlo průměrné korigované celkové sérové koncentrace kalcia $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) a poklesu průměrné korigované celkové koncentrace sérového kalcia ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) oproti výchozím hodnotám ve srovnání s pacienty na placebo (75,8 % vs. 0 %, resp. 84,8 % vs. 5,9 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Při dávkách nad 200 mg byla absorpce saturována, pravděpodobně v důsledku špatné rozpustnosti.

Distribuce

Distribuční objem je vysoký (přibližně 1000 litrů), což ukazuje na extenzivní distribuci. Cinakalcet se váže přibližně z 97 % na plazmatické bílkoviny a do červených krvinek proniká minimálně.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a terminálním poločasem 30 až 40 hodin. Ustáleného stavu hladin cinakalcetu je dosaženo během 7 dní s minimální akumulací. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem.

Biotransformace

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

Podle údajů získaných *in vitro* je cinakalcet silným inhibitorem CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, ani neindukuje CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace

Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinakalcet rychle a extenzivně metabolizován oxidací a následnou konjugací. Převládající cestou eliminace radioaktivity bylo vylučování metabolitů ledvinami. Asi 80 % dávky se objevilo v moči a 15 % ve stolici.

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

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

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetický profil cinakalcetu u pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů na hemodialýze nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha funkce jater: Mírná porucha funkce jater ztlačně neovlivnila farmakokinetiku cinakalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinakalcetu přibližně 2násobně vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a přibližně 4násobně vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Průměrný poločas cinakalcetu je prodloužen o 33 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, a o 70 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Porucha funkce jater nemá vliv na vazbu cinakalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování titruje u každého pacienta individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, u pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná další úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

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

Pediatrická populace: Farmakokinetika cinakalcetu byla studována u dětských dialyzovaných pacientů s ESRD ve věku 3 až 17 let. Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách cinakalcetu jedenkrát denně byly plazmatické koncentrace cinakalcetu (hodnoty C_{max} a AUC po normalizaci dle dávky a hmotnosti) podobné jako u dospělých pacientů.

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinakalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou nízké kvůli hypokalcemii, která byla pozorována u zvířat, a která limituje dávku. V toxikologických studiích s podáváním opakovaných dávek a ve studiích karcinogenity u hlodavců byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán u psů

ani opic, ani v humánních klinických studiích, ve kterých byl sledován vznik katarakty. Je známo, že katarakty se mohou u hlodavců vyskytnout jako následek hypokalcemie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěné hodnoty IC₅₀ pro serotoninový přenašeč 7násobně vyšší a pro KATP kanály 12násobně vyšší než hodnota EC₅₀ pro receptor citlivý na vápník získaná za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinakalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

Ve studiích toxicity u mladých psů byl pozorován tremor v důsledku poklesu sérové hladiny kalcia, zvracení, snížení a zvýšení tělesné hmotnosti, snížený počet červených krvinek, mírné snížení parametrů kostní denzitometrie, reverzibilní rozšíření růstových destiček dlouhých kostí a histologické lymfoidní změny (omezené na hrudní dutinu a připisované chronickému zvracení). Všechny tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici (na podkladě AUC) odpovídající přibližně expozici pacientů při maximální dávce pro léčbu sekundární HPT.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Maltodextrin
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin
Žlutý oxid železitý (E 172)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC-PCTFE-PVC/Al blistr.

Pro 30 mg: 28, 30, 50 a 84 potahovaných tablet nebo 28x1, 30x1, 50x1, 84x1 potahovaných tablet (v jednodávkovém blistru)

Pro 60 mg: 28, 30 a 84 potahovaných tablet nebo 28x1, 30x1, 84x1 potahovaných tablet (v jednodávkovém blistru)

Pro 90 mg: 28, 30 a 84 potahovaných tablet nebo 28x1, 30x1, 84x1 potahovaných tablet (v jednodávkovém blistru)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Cinacalcet STADA 30 mg potahované tablety: 56/075/18-C
Cinacalcet STADA 60 mg potahované tablety: 56/076/18-C
Cinacalcet STADA 90 mg potahované tablety: 56/077/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 5. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 11. 2020