

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cinacalcet Aristo 30 mg potahované tablety
Cinacalcet Aristo 60 mg potahované tablety
Cinacalcet Aristo 90 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje cinacalcetum 30 mg, 60 mg nebo 90 mg (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem

Cinacalcet Aristo 30 mg potahované tablety

Jedna 30 mg tableta obsahuje přibližně 2 mg laktózy.

Jedna 30 mg tableta obsahuje přibližně 0,05 mg sodíku.

Cinacalcet Aristo 60 mg potahované tablety

Jedna 60 mg tableta obsahuje přibližně 5 mg laktózy.

Jedna 60 mg tableta obsahuje přibližně 0,1 mg sodíku.

Cinacalcet Aristo 90 mg potahované tablety

Jedna 90 mg tableta obsahuje přibližně 7 mg laktózy.

Jedna 90 mg tableta obsahuje přibližně 0,2 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Cinacalcet Aristo 30 mg potahované tablety:

Téměř bílé až bílé, oválné potahované tablety dlouhé přibližně 10,0 mm a široké 6,3 mm s označením „30“ na jedné straně.

Cinacalcet Aristo 60 mg potahované tablety:

Téměř bílé až bílé, oválné potahované tablety dlouhé přibližně 12,5 mm a široké 7,9 mm s označením „60“ na jedné straně.

Cinacalcet Aristo 90 mg potahované tablety:

Téměř bílé až bílé, oválné potahované tablety dlouhé přibližně 14,3 mm a široké 9,0 mm s označením „90“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sekundární hyperparatyreóza u dospělých

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

Podle potřeby může být Cinacalcet Aristo 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

Léčba hyperkalcemie u dospělých pacientů:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka přípravku Cinacalcet Aristo 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 Aristo, s odkazem na aktuální doporučení léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky přípravku Cinacalcet Aristo. 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 Aristo nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Úprava dávky na základě hladin vápníku v séru

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

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

Korigovaná sérová hladina vápníku 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 použity na zvýšení sérové hladiny vápníku vazače fosfátů obsahující vápník, steroly vitamínu D a/nebo úprava koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie	Snižte nebo přerušete podávání přípravku Cinacalcet Aristo.

přetrvávají i přes snahu zvýšit hladiny sérového vápníku	
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají a dávku vitamínu D není možné zvýšit	Přerušete podávání přípravku Cinacalcet Aristo dokud sérové hladiny vápníku 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 Aristo.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka přípravku Cinacalcet Aristo pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka přípravku Cinacalcet Aristo má být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového vápníku klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně. Hladina vápníku v séru má být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo úpravě dávky přípravku Cinacalcet Aristo. Po dosažení udržovací dávky má být sérové vápník kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek přípravku Cinacalcet Aristo má být hladina vápníku v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového vápníku, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Cinacalcet Aristo (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cinacalcet Aristo u dětí v léčbě karcinomu příštítných tělísek a primární hyperparatyreózy nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Perorální podání.

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

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypokalcemie (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sérový vápník

U dospělých a pediatrických pacientů léčených přípravkem Cinacalcet Aristo byly zaznamenány život ohrožující příhody a fatální následky související s hypokalcemií. Hypokalcemie se může projevit paresteziemi, bolestmi svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi. Pokles sérového vápníku může rovněž prodloužit QT interval, což může vést ke komorové arytmií. U pacientů léčených cinacalcetem byly sekundárně při hypokalcemii hlášeny případy prodloužení QT intervalu a komorové arytmie (viz bod 4.8). U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako je

například známý vrozený syndrom dlouhého QT intervalu nebo užívání léků způsobujících prodloužení QT intervalu, je třeba opatrnosti.

Vzhledem k tomu, že cinacalcet hladinu sérového vápníku snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcemie (viz bod 4.2). Sérový vápník má být změřen do 1 týdne po zahájení léčby přípravkem Cinacalcet Aristo nebo po úpravě dávky.

Dospělí

Léčba přípravkem Cinacalcet Aristo nesmí být zahájena u pacientů s hladinou vápníku v séru pod dolní hranicí normálního rozmezí (korigováno k albuminu).

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

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 (sérové hladiny vápníku < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinacalcetem, což může být způsobeno nižšími výchozími hladinami vápníku a/nebo zbytkovou funkcí ledvin.

Křečové stavy

U pacientů léčených cinacalcetem byly hlášeny případy křečových stavů (viz bod 4.8). Práh pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového vápníku. Proto mají být u pacientů léčených přípravkem Cinacalcet Aristo pečlivě sledovány hladiny sérového vápníku, 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 cinacalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin vápníku (viz bod 4.8).

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Cinacalcet Aristo je třeba opatrně podávat pacientům, kteří dostávají další léky, o nichž je známo, že snižují hladiny sérového vápníku. Hladina vápníku v séru se má pečlivě sledovat (viz bod 4.5).

Pacientům, kterým je podáván přípravek Cinacalcet Aristo, se nesmí podávat etelkalcetid. Souběžné podání může mít za následek těžkou hypokalcemii.

Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených přípravkem Cinacalcet Aristo pod doporučené cílové rozmezí, je třeba dávku přípravku Cinacalcet Aristo a/nebo sterolů vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin bývají hladiny testosteronu často sniženy. V klinické studii u dospělých dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3 % u pacientů léčených cinacalcetem 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 Cinacalcet Aristo u těchto pacientů podáván s opatrností a léčba probíhala pod přísným lékařským dohledem (viz body 4.2 a 5.2).

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí, nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že snižují hladinu vápníku v séru

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují sérový vápník a cinacalcet, může vést ke zvýšenému riziku hypokalcemie (viz bod 4.4). Pacienti užívající přípravek Cinacalcet Aristo nesmějí dostávat etelkalcetid (viz bod 4.4).

Účinek jiných léčiv na cinacalcet

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

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

Uhličitán vápenatý: 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): Cinacalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li Cinacalcet Aristo 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: Souběžné podávání 90 mg cinacalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením CYP2D6, významně zvýšilo expozici desipraminu, a to až 3,6násobně (90% interval spolehlivosti: od 3,0; 4,4) u pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

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

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

Midazolam: Současné podávání cinacalcetu (90 mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinacalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd 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 cinacalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanek a králícih neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu hmotnosti plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici (viz bod 5.3). Cinacalcet Aristo se má během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud potencionální přínos ospravedlňuje možné riziko pro plod.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Závratě a záchvaty křečí, které mohou mít zásadní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, byly hlášeny u pacientů užívajících cinacalcet (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. Přerušeni terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo především z důvodu nauzey a zvracení.

b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinakalcetem v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích na podkladě prokázaného stanovení příčinných souvislostí, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

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

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté*	Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté	Křeče† Závratě Parestzie Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Není známo*	Zhoršení srdečního selhání† Proloužení 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 nadbřišku Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie Svalové křeče Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
Vyšetření	Časté	Hypokalcemie† Hyperkalemie Snížené hladiny testosteronu†

†viz bod 4.4

*viz bod c

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

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

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

U pacientů se zhoršenou srdeční funkcí léčených cinacalcetem byly v postmarketingovém sledování bezpečnosti hlášeny idiosynkratické případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání. Frekvenci těchto účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Dávky titrované až do výše 300 mg jednou denně byly podávány dospělým pacientům, kteří podstoupili dialýzu, bez nežádoucích účinků. Denní dávka 3,9 mg/kg byla předepsána pediatrickému pacientovi, který podstoupil dialýzu v klinické studii s následnou mírnou bolestí žaludku, nauzeou a zvracením.

Předávkování cinacalcetem může vyvolat hypokalcemii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným známám a příznakům hypokalcemie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinacalcetu 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 receptoru citlivého na vápník na extracelulární vápník. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny vápníku v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinacalcetu.

Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace vápníku 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 s neléčenou sekundární hyperparatyreózou (n=1136). Demografické a základní vstupní znaky byly reprezentativní pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou. Průměrná výchozí hladina iPTH ve všech 3 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. 66 % pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitamínu D a více než 90 % užívalo vazače fosfátů. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového vápníku a fosforu (Ca x P), vápníku 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, vápníku 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 vápníku 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 hyperparatyreózou ukázaly, že u těchto pacientů cinacalcet snížil hladiny PTH podobně jako u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s 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 konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími výchozími hladinami vápníku 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.

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 paratyroidektomie 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 vápníku ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla průměrná hladina sérového vápníku ze 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osmnácti (18) z 29 pacientů (62 %) s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88 %) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového vápníku ≥ 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 paratyroidektomii na základě korigovaných celkových sérových hladin vápníku ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) a $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), kteří nemohli paratyroidektomii podstoupit. Podávání cinakalcetu bylo zahájeno dávkou 30 mg dvakrát denně, která byla titrována k udržení korigované celkové koncentrace sérového vápníku v normálním rozmezí. Signifikantně vyšší procento pacientů léčených cinakalcetem dosáhlo průměrné korigované celkové koncentrace sérového vápníku $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) a poklesu průměrné korigované celkové koncentrace sérového vápníku ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) oproti výchozím hodnotám ve srovnání s pacienty na placebo (75,8 % versus 0 %, resp. 84,8 % versus 5,9 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Cinacalcet Aristo 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 přípravku Cinacalcet Aristo současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50-80 %. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

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

Distribuce

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

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a terminálním poločasem 30-40 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 silný inhibitor 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 cinacalcetem 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 lehkou, 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: Lehká 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 %, respektive 70 % u pacientů se středně těžkou, respektive 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 žádná další úprava dávky není nutná (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.

Pediatriká 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 člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny žádné

účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka – 180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

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

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinacalcetu. 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 ve studiích u psů ani opic, ani v humánních klinických studiích, ve kterých byl sledován vznik katarakty. Je známo, že katarakty se mohou vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcemie.

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

Ve studiích toxicity u mladých psů byly pozorovány tremor v důsledku poklesu vápníku v séru, zvracení, snížení a zvýšení tělesné hmotnosti, snížený počet erytrocytů, 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 maximální dávkou pro léčbu sekundární HPT.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Krospovidon
Mikrokrytalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium- stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin
Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Cinacalcet Aristo je dodáván v PVC/PVDC/Al s potahovanými tabletami 30 mg, 60 mg nebo 90 mg. Jeden blister obsahuje 28 nebo 84 tablet a je v krabičce.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Cinacalcet Aristo 30 mg potahované tablety: 56/118/18-C
Cinacalcet Aristo 60 mg potahované tablety: 56/119/18-C
Cinacalcet Aristo 90 mg potahované tablety: 56/120/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 8. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 8. 2019