SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cinacalcet Accordpharma, 30 mg, film tablete
Cinacalcet Accordpharma, 60 mg, film tablete
Cinacalcet Accordpharma, 90 mg, film tablete

INN: cinakalcet

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cinacalcet Accordpharma, 30 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 30 mg cinakalceta (u obliku cinakalcet-hidrohlorida).

Cinacalcet Accordpharma, 60 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 60 mg cinakalceta (u obliku cinakalcet-hidrohlorida).

Cinacalcet Accordpharma, 90 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 90 mg cinakalceta (u obliku cinakalcet-hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Cinacalcet Accordpharma, 30 mg, film tablete
Svetlozelene, ovalne, bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom „HB1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, dužine oko 9,65 mm i širine oko 6,00 mm.

Cinacalcet Accordpharma, 60 mg, film tablete
Svetlozelene, ovalne, bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom „HB2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, dužine oko 12,20 mm i širine oko 7,60 mm.

Cinacalcet Accordpharma, 90 mg, film tablete
Svetlozelene, ovalne, bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom „HB3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, dužine oko 14,00 mm i širine oko 8,70 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli
Lečenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) kod odraslih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom.

Pedijatrijska populacija

Lečenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) kod dece uzrasta od 3 godine i starije sa završnim stadijumom bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom, kod koje sekundarni HPT nije adekvatno kontrolisan standardnim načinom lečenja (videti odeljak 4.4).

Lek Cinacalcet Accordpharma može biti deo terapijskog režima koji uključuje supstance koje vezuju fosfate i/ili sterole vitamina D, prema potrebi (videti odeljak 5.1).

Karcinom paratireoidnih žlezda i primarni hiperparatireoidizam kod odraslih
Smanjenje hiperkalcemije kod odraslih pacijenata sa:

- karcinomom paratireoidnih žlezda.
- primarnim HPT, kojima je indikovana paratireoidektomija na osnovu koncentracije kalcijuma u serumu (kao što je definisano relevantnim terapijskim smernicama), ali kojima paratireoidektomija nije klinički odgovarajuća ili je kontraindikovana.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli i starije osobe (> 65 godina)
Preporučena početna doza za odrasle je 30 mg jedanput na dan. Dozu cinakalceta treba titrirati svake 2 do 4 nedelje, do maksimalne doze od 180 mg primenjene jednom dnevno, da bi se kod dijaliznih pacijenata postigla ciljna koncentracija paratireoidnog hormona (PTH) između 150 i 300 pikogram/mL (15,9-31,8 pikomol/L), u testu intaktnog PTH (iPTH). Koncentraciju PTH treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja cinakalceta. Potrebno je pridržavati se važećih terapijskih smernica.

Koncentraciju PTH treba kontrolisati 1 do 4 nedelje nakon započete terapije ili prilagođavanja doze cinakalceta. Za vreme terapije održavanja, koncentraciju PTH treba kontrolisati svakih mesec dana do tri meseca. Za određivanje koncentracije PTH, treba odrediti ili intaktni PTH (iPTH) ili bio-intaktni PTH (biPTH); lečenje cinakalcetom ne menja odnos između iPTH i biPTH.

Prilagođavanje doze na osnovu koncentracije kalcijuma u serumu
Korigovana koncentracija kalcijuma u serumu treba se meriti i kontrolisati i treba biti u nivou ili iznad donje granice referentnih vrednosti pre primene prve doze cinakalceta (videti odeljak 4.4). Granice referentnih vrednosti kalcijuma mogu se razlikovati u zavisnosti od metoda koje koriste lokalne laboratorije.

Tokom titriranja doze, koncentraciju kalcijuma u serumu treba često kontrolisati, u okviru nedelju dana od započete terapije ili prilagođavanja doze cinakalceta. Kada je postignuta doza održavanja, koncentraciju kalcijuma u serumu potrebno je kontrolisati otprilike jednom mesečno. U slučaju da korigovane koncentracije kalcijuma u serumu padnu ispod 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) i/ili nastupe simptomi hipokalcemije, preporučuje se sledeće lečenje:

Korigovana koncentracija kalcijuma u serumu ili klinički simptomi hipokalcemije	**Preporuke**
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) i > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ili u prisutnosti kliničkih simptoma hipokalcemije	Kako bi se povećala koncentracija kalcijuma u serumu mogu se primeniti supstance koje vezuju fosfat i koje sadrže kalcijum, steroli vitamina D i/ili se može prilagoditi koncentracija kalcijuma u rastvoru za dijalizu, prema kliničkoj proceni.

Korigovana koncentracija kalcijuma u serumu ili klinički simptomi hipokalcemije	Preporuke
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) i > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije uprkos pokušajima da se poveća koncentracija kalcijuma u serumu	Smanjite ili privremeno prekinite dozu cinakalceta.
≤ 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije i vitamin D se ne može povećati	Privremeno prekinite primenu cinakalceta sve dok koncentracije kalcijuma u serumu ne dostignu 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) i/ili se simptomi hipokalcemije ne povuku. Lečenje treba ponovo započeti primenjujući sledeću najmanju dozu cinakalceta.

Pedijatrijska populacija

Korigovana koncentracija kalcijuma u serumu treba biti u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za uzrast pre primene prve doze cinakalceta i treba se pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4). Granice referentnih vrednosti kalcijuma mogu se razlikovati u zavisnosti od metoda koje koristi lokalna laboratorija i uzrasta deteta/pacijenta.

Preporučena početna doza za decu uzrasta ≥ 3 godine do < 18 godina je ≤ 0,20 mg/kg jednom dnevno na osnovu suve telesne mase pacijenta (videti Tabelu 1).

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

Tabela 1. Dnevna doza cinakalceta kod pedijatrijskih pacijenata

Suva telesna masa pacijenta(kg)	Početna doza (mg)	Dostupne sekvencijalne doze (mg)
10 do < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 i 15
≥ 12,5 do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 i 30
≥ 25 do < 36	5	5; 10; 15; 30 i 60
≥ 36 do < 50		5; 10; 15; 30; 60 i 90
≥ 50 do < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 i 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 i 180

Lek Cinacalcet Accordpharma dostupan je samo u obliku film tableta. Stoga nije moguće primenjivati lek Cinacalcet Accordpharma kod pedijatrijskih pacijenata kojima su potrebne doze manje od 30 mg. Ako je potrebna drugačija doza, treba koristiti druge dostupne lekove koji sadrže cinakalcet i omogućavaju potrebnu terapijsku opciju.

Prilagođavanje doze na osnovu koncentracije PTH
Koncentracije PTH treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja cinakalceta, a iPTH treba izmeriti 1 do 4 nedelje nakon započete terapije ili prilagođavanja doze cinakalceta.

Dozu treba prilagoditi na osnovu iPTH na sledeći način:

- Ako je iPTH < 150 pikogram/mL (15,9 pikomol/L) i ≥ 100 pikogram/mL (10,6 pikomol/L), sniziti dozu cinakalceta na sledeću nižu dozu.
- Ako je iPTH < 100 pikogram/mL (10,6 pikomol/L), privremeno prekinite lečenje cinakalcetom, ponovno započnite lečenje cinakalcetom uz sledeću nižu dozu leka kada iPTH bude > 150

pikogram/mL (15,9 pikomol/L). Ako je lečenje cinakalcetom bilo prekinuto više od 14 dana, ponovno započnite preporučenom početnom dozom leka.

Prilagođavanje doze na osnovu koncentracije kalcijuma u serumu
Koncentracija kalcijuma u serumu treba se meriti unutar nedelju dana od započete terapije ili prilagođavanja doze cinakalceta.

Kada je postignuta doza održavanja, preporučuje se jednom nedeljno kontrolisati koncentraciju kalcijuma u serumu. Koncentraciju kalcijuma u serumu kod pedijatrijskih pacijenata potrebno je održavati unutar raspona referentnih vrednosti. Ako se koncentracija kalcijuma u serumu spusti ispod granica referentnih vrednosti ili nastupe simptomi hipokalcemije, potrebno je sprovesti odgovarajuće korake prilagođavanja doze kako je prikazano u Tabeli 2:

Tabela 2. Prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od ≥ 3 do < 18 godina

Korigovana koncentracija kalcijuma u serumu ili klinički simptomi hipokalcemije	**Preporuke za doziranje**
Korigovana koncentracija kalcijuma u serumu je u nivou ili ispod donje granice referentnih vrednosti specifičnih za uzrast ili ako nastupe simptomi hipokalcemije, nezavisno od vrednosti kalcijuma.	Prekinite lečenje cinakalcetom.* Primenite suplemente kalcijuma, supstance koje vezuju fosfat koje sadrže kalcijum i/ili sterole vitamina D, kako je klinički indikovano.
Korigovana koncentracija ukupnog kalcijuma u serumu je iznad donje granice referentnih vrednosti specifičnih za uzrast i simptomi hipokalcemije su se povukli.	Započnite lečenje sledećom manjom dozom. Ako je lečenje cinakalcetom bilo prekinuto više od 14 dana, započnite preporučenom početnom dozom. Ako je pacijent primao najmanju dozu (1 mg/dan) pre prekida lečenja, započnite istom dozom (1 mg/dan).

*Ako je doza prekinuta, korigovana koncentracija kalcijuma u serumu treba da se meri unutar 5 do 7 dana.

Bezbednost i efikasnost cinakalceta kod dece mlađe od 3 godine za lečenje sekundarnog hiperparatireoidizma nisu još ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Prelazak sa etelkalcetida na lek Cinacalcet Accordpharma

Prelazak sa etelkalcetida na lek Cinacalcet Accordpharma i odgovarajući *wash out* period leka nisu ispitani kod pacijenata. Kod pacijenata koji su prestali da uzimaju etelkalcetid, ne sme se početi uzimanje leka Cinacalcet Accordpharma sve dok se ne završe najmanje tri uzastopne hemodijalize, nakon čega treba izmeriti koncentraciju kalcijuma u serumu. Uverite se da su koncentracije kalcijuma u serumu unutar normalnog raspona pre početka davanja leka Cinacalcet Accordpharma (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

Odrasli i starije osobe (> 65 godina)
Preporučena početna doza cinakalceta za odrasle je 30 mg dva puta dnevno. Dozu cinakalceta treba titrirati svake 2 do 4 nedelje, u sekvencijalnim dozama od 30 mg dva puta dnevno, 60 mg dva puta dnevno, 90 mg dva puta dnevno i 90 mg tri ili četiri puta dnevno, prema potrebi kako bi se koncentracije kalcijuma u serumu snizile do gornje granice referentnih vrednosti ili ispod nje. Maksimalna doza upotrebljena u kliničkim ispitivanjima bila je 90 mg četiri puta dnevno.

Kalcijum u serumu treba kontrolisati unutar nedelju dana nakon započete terapije ili prilagođavanja doze cinakalceta. Kada se postigne doza održavanja, kalcijum u serumu treba meriti svaka 2 do 3 meseca. Nakon titracije do maksimalne doze cinakalceta, kalcijum u serumu treba kontrolisati periodično. Ako se ne postigne klinički značajno smanjenje koncentracije kalcijuma u serumu, treba razmotriti prekid terapije cinakalcetom (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost cinakalceta kod dece za lečenje paratireoidnog karcinoma i primarnog hiperparatireoidizma nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavanje početne doze. Potreban je oprez kod primene cinakalceta kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre i potrebno je pažljivo praćenje tokom titracije doze i nastavka lečenja (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Način primene

Za oralnu upotrebu.
Tablete treba uzeti cele, ne smeju se žvakati, drobiti ili lomiti.

Preporučuje se uzimanje cinakalceta sa hranom ili neposredno nakon obroka jer su ispitivanja pokazala kako je bioraspoloživost cinakalceta povećana kada se uzima sa hranom (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Hipokalcemija (videti odeljke 4.2 i 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kalcijum u serumu

Događaji opasni po život i smrtni ishodi povezani sa hipokalcemijom zabeleženi su kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata lečenih cinakalcetom. Manifestacije hipokalcemije mogu uključivati parestezije, mijalgije, grčeve, tetaniju i konvulzije. Smanjenje koncentracije kalcijuma u serumu takođe može produžiti QT interval i dovesti do ventrikularne aritmije uzrokovane hipokalcemijom. Slučajevi produženja QT intervala i ventrikularnih aritmija zabeleženi su kod pacijenata lečenih cinakalcetom (videti odeljak 4.8). Savetuje se oprez kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što su pacijenti za koje se zna da imaju sindrom produženog QT intervala ili pacijenti koji primaju lekove za koje se zna da produžuju QT interval.

Kako cinakalcet smanjuje koncentraciju kalcijuma u serumu, treba pažljivo pratiti pacijente zbog moguće hipokalcemije (videti odeljak 4.2). Kalcijum u serumu treba kontrolisati unutar 1 nedelje nakon početka primene ili prilagođavanja doze cinakalceta.

Odrasli
Lečenje cinakalcetom se ne sme započeti kod pacijenata sa koncentracijama kalcijuma u serumu (korigovanim za albumin) ispod donje granice referentnih vrednosti.

Kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega na dijalizi koji su lečeni cinakalcetom, otprilike 30% pacijenata je imalo najmanje jednu koncentraciju kalcijuma u serumu manju od 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L).

Pedijatrijska populacija
Cinakalcet se sme započeti samo za lečenje sekundarnog hiperparatireoidizma kod dece uzrasta od ≥ 3 godine sa završnim stadijumom bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom, kod koje sekundarni HPT

nije adekvatno kontrolisan standardnim načinom lečenja, a koncentracija kalcijuma u serumu je u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za uzrast.

Pažljivo pratite koncentraciju kalcijuma u serumu (videti odeljak 4.2) i saradljivost pacijenta tokom lečenja cinakalcetom. Nemojte započeti lečenje cinakalcetom ili povećati dozu ako se sumnja na nesaradljivost.

Pre nego što započnete lečenje cinakalcetom i za vreme lečenja, razmotrite rizike i koristi lečenja kao i sposobnost pacijenta da se pridržava preporuka za praćenje i zbrinjavanje rizika od hipokalcemije.

Informišite pedijatrijske pacijente i/ili njihove staratelje o simptomima hipokalcemije i važnosti pridržavanja uputstva za kontrolu koncentracije kalcijuma u serumu, kao i o doziranju i načinu primene.

Pacijenti sa hroničnom bolešću bubrega koji nisu na dijalizi
Cinakalcet nije indikovan kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji nisu na dijalizi. Ispitivanja su pokazala da odrasli pacijenti sa hroničnom bolešću bubrega koji nisu na dijalizi, a lečeni su cinakalcetom, imaju povećan rizik za hipokalcemiju (koncentracija kalcijuma u serumu < 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L]) u poređenju sa cinakalcetom lečenim pacijentima sa hroničnom bolešću bubrega koji su na dijalizi, što može biti posledica manje početne koncentracije kalcijuma i/ili postojeće rezidualne funkcije bubrega.

Epileptični napadi

Slučajevi epileptičnih napada zabeleženi su kod pacijenata lečenih cinakalcetom (videti odeljak 4.8). Prag za pojavu epileptičnih napada smanjen je kod značajnih smanjenja koncentracije kalcijuma u serumu. Zato je potrebno pažljivo praćenje koncentracije kalcijuma u serumu kod pacijenata koji se leče cinakalcetom, naročito kod pacijenata sa epileptičnim napadima u anamnezi.

Hipotenzija i/ili pogoršanje insuficijencije srca

Slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanje insuficijencije srca zabeleženi su kod pacijenata sa oštećenom funkcijom srca kod kojih nije bilo moguće u potpunosti isključiti uzročnu povezanost sa cinakalcetom i može biti posredovana smanjenjem koncentracije kalcijuma u serumu (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena sa drugim lekovima

Cinakalcet primenite uz oprez kod pacijenata koji primaju bilo koje druge lekove za koje je poznato da smanjuju koncentraciju kalcijuma u serumu. Pažljivo pratite kalcijum u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijentima koji primaju cinakalcet se ne sme dati etelkalcetid. Istovremena primena može rezultovati teškom hipokalcemijom.

Generalno

Adinamična koštana bolest može nastati ako je koncentracija PTH hronično suprimirana ispod otprilike 1,5 puta gornje granice normale za iPTH test. Ako se koncentracija PTH smanji ispod preporučenog ciljnog raspona kod pacijenata lečenih cinakalcetom, dozu cinakalceta i/ili sterola vitamina D treba smanjiti ili prekinuti terapiju.

Koncentracija testosterona

Koncentracija testosterona često je ispod normalnog raspona kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega. U kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega na dijalizi, koncentracija slobodnog testosterona smanjila se za medijanu od 31,3 % kod pacijenata koji su uzimali cinakalcet i za 16,3 % u placebo grupi nakon 6 meseci lečenja. Otvoreni nastavak ovog ispitivanja nije pokazao dalje sniženje koncentracije slobodnog i ukupnog testosterona kod pacijenata lečenih cinakalcetom u periodu od 3 godine. Klinički značaj ovih smanjenja vrednosti testosterona u serumu nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Kako koncentracija cinakalceta u plazmi može biti 2 do 4 puta veća kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasifikacija), cinakalcet je potrebno primenjivati sa oprezom kod tih pacijenata i lečenje treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.2 i 5.2).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi za koje se zna da smanjuju koncentraciju kalcijuma u serumu

Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da smanjuju koncentraciju kalcijuma u serumu i cinakalceta može rezultovati povećanim rizikom od hipokalcemije (videti odeljak 4.4). Pacijentima koji primaju cinakalcet se ne sme dati etelkalcetid (videti odeljak 4.4).

Uticaj drugih lekova na cinakalcet

Cinakalcet se delimično metaboliše pomoću enzima CYP3A4. Istovremena primena 200 mg ketokonazola dva puta dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, uzrokuje otprilike dvostruko povećanje nivoa cinakalceta. Prilagođavanje doze cinakalceta može biti potrebno kod pacijenata lečenih cinakalcetom kod kojih se počinje ili prekida terapija snažnim inhibitorom (npr. ketokonazol, itrakonazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir) ili induktorom (npr. rifampicin) navedenog enzima.

In vitro rezultati pokazuju da se cinakalcet delomično metaboliše pomoću CYP1A2. Pušenje indukuje CYP1A2; zapažen je 36 do 38% veći klirens cinakalceta kod pušača u odnosu na nepušače. Uticaj inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) na koncentracije cinakalceta u plazmi nije ispitan. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze leka ako pacijent počne ili prestane da puši, ili ako počne ili prekine istovremeno lečenje snažnim inhibitorima CYP1A2.

Kalcijum-karbonat: Istovremena primena kalcijum-karbonata (pojedinačna doza od 1500 mg) nije promenila farmakokinetiku cinakalceta.

Sevelamer: Istovremena primena sevelamera (2400 mg tri puta dnevno) nije promenila farmakokinetiku cinakalceta.

Pantoprazol: Istovremena primena pantoprazola (80 mg dnevno) nije promenila farmakokinetiku cinakalceta.

Uticaj cinakalceta na druge lekove

Lekovi koje metaboliše enzim P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je jak inhibitor enzima CYP2D6. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze istovremeno primenjenih lekova kada se cinakalcet primenjuje sa lekovima koji se individualno titriraju, imaju uzan terapijski raspon i pretežno se metabolišu enzimom CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptilin, klomipramin).

Desipramin: Istovremena primena 90 mg cinakalceta jednom dnevno sa 50 mg desipramina, tricikličkog antidepresiva koji se metaboliše prvenstveno putem CYP2D6, značajno je povećala izloženost desipiraminu 3,6 puta (90% CI 3,0, 4,4) kod brzih CYP2D6 metabolizera.

Dekstrometorfan: Višestruke doze od 50 mg cinakalceta povećale su PIK 30 mg dekstrometorfana (pretežno se metaboliše enzimom CYP2D6) za 11 puta kod brzih CYP2D6 metabolizera.

Varfarin: Višestruke oralne doze cinakalceta nisu uticale na farmakokinetiku ili farmakodinamiku (merenu protrombinskim vremenom i faktorom koagulacije VII) varfarina.

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

Midazolam: Istovremena primena cinakalceta (90 mg) sa peroralno primenjenim midazolamom (2 mg), supstratom CYP3A4 i CYP3A5, nije promenila farmakokinetiku midazolama. Ti podaci ukazuju da cinakalcet ne bi uticao na farmakokinetiku onih grupa lekova koji se metabolišu putem CYP3A4 i CYP3A5, kao što su određeni imunosupresivi, uključujući ciklosporin i takrolimus.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primeni cinakalceta kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktne štetne uticaje na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Nije zapažena embrionalna ili fetalna toksičnost u ispitivanjima na skotnim pacovima i kunićima, uz izuzetak smanjenja telesne mase fetusa kod pacova pri dozama toksičnim za majku (videti odeljak 5.3). Cinakalcet se tokom trudnoće sme koristiti samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se cinakalcet izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Cinakalcet se izlučuje u mleko ženki pacova u laktaciji, uz visok odnos između mleka i plazme. Odluku o prekidu dojenja ili prekidu lečenja cinakalcetom treba doneti na osnovi pažljive procene koristi i rizika.

Plodnost

Nema kliničkih podataka vezano za uticaj cinakalceta na plodnost. Nije bilo uticaja na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vrtoglavica i epileptični napadi, koji mogu imati značajan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama, zabeleženi su kod pacijenata koji su uzimali cinakalcet (videti odeljak 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

a) Sažetak bezbednosnog profila

Sekundarni hiperparatireoidizam, paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

Na osnovu dostupnih podataka od pacijenata koji su primali cinakalcet u placebom kontrolisanim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj grupi, najčešće zabeležene neželjene reakcije bile su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje bile su blage do umerene težine i prolaznog karaktera kod većine pacijenata. Prekid terapije zbog neželjenih reakcija uglavnom je učinjen zbog mučnine i povraćanja.

b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije, za koje se smatra da postoji barem mogućnost da se mogu pripisati lečenju cinakalcetom u placebom kontrolisanim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj grupi prema proceni uzročno-posledične veze na osnovu najboljih dokaza navedene su niže prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000).
Incidenca neželjenih reakcija u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet je sledeća:

MedDRA klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji imunskog sistema	često*	reakcije preosetljivosti
Poremećaji metabolizma i ishrane	često	Anoreksija Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	često	Epileptični napadi† Vrtoglavica Parestezija Glavobolja
Kardiološki poremećaji	nepoznato*	Pogoršanje insuficijencije srca† produženje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom†
Vaskularni poremećaji	često	Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	Infekcija gornjih disajnih puteva Dispneja Kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	Mučnina Povraćanje
	često	Dispepsija Dijareja Bol u abdomenu Bol u gornjem delu abdomena Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često	Mijalgija Grčevi u mišićima Bol u leđima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	Astenija
Ispitivanja	često	Hipokalcemija† Hiperkalemija Smanjene koncentracije testosterona†

†videti odeljak 4.4
*videti odeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija”

c) Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije preosetljivosti
Reakcije preosetljivosti, uključujući angioedem i urtikariju, identifikovane su tokom primene cinakalceta nakon stavljanja leka u promet. Učestalosti pojedinih standardnih termina, uključujući angioedem i urtikariju, ne mogu se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Hipotenzija i/ili pogoršanje insuficijencije srca
Tokom praćenja bezbednosti leka nakon stavljanja u promet zabeleženi su idiosinkratski slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanja insuficijencije srca kod pacijenata lečenih cinakalcetom sa oštećenom srčanom funkcijom, čija se učestalost ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Produženje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom
Produženje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom identifikovani su tokom primene cinakalceta nakon stavljanja u promet, s tim da se njihova učestalost ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka (videti odeljak 4.4).

d) Pedijatrijska populacija

Bezbednost cinakalceta za lečenje sekundarnog HPT kod pedijatrijskih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega koji primaju dijalizu procenjivana je u dva randomizovana kontrolisana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj grupi (videti odeljak 5.1). Od svih pedijatrijskih ispitanika koji su bili izloženi cinakalcetu u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 19 ispitanika (24,1%; 64,5 na 100 ispitanik-godina) imalo najmanje jedan štetni događaj hipokalcemije. Smrtni ishod bio je zabeležen u kliničkom ispitivanju kod jednog pedijatrijskog pacijenta sa teškom hipokalcemijom (videti odeljak 4.4).

Cinakalcet se sme koristiti kod pedijatrijskih pacijenata samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Doze titrirane do 300 mg jednom dnevno bile su primenjene kod odraslih pacijenata na dijalizi bez štetnih ishoda. Dnevna doza od 3,9 mg/kg bila je propisana pedijatrijskom pacijentu na dijalizi u kliničkom ispitivanju, uz naknadni blagi bol u stomaku, mučninu i povraćanje.
Predoziranje cinakalcetom može uzrokovati hipokalcemiju. U slučaju predoziranja, pacijenti se moraju pratiti zbog znakova i simptoma hipokalcemije, a lečenje mora biti simptomatsko i suportivno. Kako se cinakalcet u visokoj meri vezuje za proteine, hemodijaliza nije efikasna u lečenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: homeostaza kalcijuma; drugi anti-paratireoidni agensi
ATC šifra: H05BX01

Mehanizam dejstva

Receptori kalcijuma na površini glavnih ćelija paratireoidne žlezde glavni su regulatori sekrecije PTH. Cinakalcet je kalcimimetik koji direktno smanjuje koncentraciju PTH, povećavajući osetljivost receptora za vanćelijski kalcijum. Smanjenje koncentracije PTH povezano je sa istovremenim smanjenjem koncentracije kalcijuma u serumu.

Smanjenje koncentracije PTH korelira sa koncentracijom cinakalceta.

Nakon što se uspostavi stanje dinamičke ravnoteže, koncentracija kalcijuma u serumu ostaje stalna tokom intervala doziranja.

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli

Tri šestomesečna, dvostruko slepa, placebom kontrolisana ispitivanja sprovedena su kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega i nekontrolisanim sekundarnim HPT na dijalizi (n=1136). Demografske i početne karakteristike bile su reprezentativne za populaciju dijaliziranih pacijenata sa sekundarnim HPT. Srednja početna koncentracija iPTH u tri ispitivanja bila je 733 pikograma/mL i 683 pikograma/mL (77,8 i 72,4 pikomol/L) za cinakalcet i placebo grupu. Na početku ispitivanja 66% pacijenata primalo je sterole vitamina D, a > 90% pacijenata primalo je supstance koje vezuju fosfate. Značajno smanjenje koncentracije iPTH, produkta kalcijum-fosfor u serumu (Ca x P) i kalcijuma i fosfora, primećena je u grupi lečenih cinakalcetom, u poređenju sa placebo grupom koja je lečena standardnim načinom i rezultati su bili konzistentni u sva tri ispitivanja. U svakoj od studija primarni ishod (procenat pacijenata sa koncentracijom iPTH ≤ 250 pikogram/mL (≤ 26,5 pikomol/L)) postignut je kod 41%, 46% i 35% pacijanata lečenih cinakalcetom, u poređenju sa 4%, 7% i 6% pacijenata koji su primili placebo. Oko 60% pacijenata lečenih cinakalcetom postiglo je smanjenje koncentracija iPTH za ≥ 30% i taj uticaj je bio konzistentan, bez obzira na početnu koncentraciju iPTH. Prosečno smanjenje koncentracije kalcijum-fosfora u serumu (Ca x P) i kalcijuma i fosfora, bilo je 14%, 7% odnosno 8%.

Smanjenje koncentracija iPTH i Ca x P održavalo se tokom 12 meseci lečenja. Cinakalcet je smanjio koncentraciju iPTH i Ca x P, koncentraciju kalcijuma i fosfora bez obzira na početnu vrednost iPTH ili Ca x P, tip dijalize (PD naspram HD), trajanje dijalize i bez obzira na davanje sterola vitamina D.

Smanjenje koncentracije PTH bilo je povezano sa statistički beznačajnim sniženjem markera koštanog metabolizma (koštane alkalne fosfataze, N-telopeptida, koštane pregradnje i koštane fibroze). U *post-hoc* analizi objedinjenih rezultata iz 6-mesečnih i 12-mesečnih kliničkih ispitivanja, *Kaplan-Meier*-ovom metodom procenjeno je manje koštanih preloma i paratireoidektomija u cinakalcet grupi u poređenju sa kontrolnom grupom.

Ispitivanja pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji nisu na dijalizi, pokazala su da cinakalcet smanjuje koncentracije PTH do sličnih granica kao i kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji su na dijalizi. Međutim, efikasnost, bezbednost i optimalna doza kao i ciljevi terapije nisu dokazani u lečenju predijaliznih pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ova ispitivanja su pokazala da kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji nisu na dijalizi, a lečeni su cinakalcetom, postoji povećan rizik hipokalcemije, u poređenju sa pacijentima sa završnim stadijumom bolesti bubrega lečenih cinakalcetom koji su na dijalizi, što može biti zbog niže početne koncentracije kalcijuma i/ili postojeće rezidualne bubrežne funkcije.

EVOLVE (engl. *EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) je bilo randomizovano, dvostruko slepo, kliničko ispitivanje u kojem se procenjivao cinakalcet naspram placeba u smanjenju rizika od mortaliteta svih uzroka i kardiovaskularnih događaja u 3883 pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i hroničnom bolešću bubrega na dijalizi. Ispitivanje nije postiglo primarni cilj da pokaže smanjenje rizika od mortaliteta svih uzroka ili kardiovaskularnih događaja uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, insuficijenciju srca ili periferni vaskularni događaj (HR 0,93; 95 % CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Nakon prilagođavanja za početne karakteristike u sekundarnoj analizi, HR za primarni kompozitni ishod iznosio je 0,88; 95% CI: 0,79; 0,97.

Pedijatrijska populacija
Efikasnost i bezbednost cinakalceta za lečenje sekundarnog HPT kod pedijatrijskih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega koji primaju dijalizu procenjivana je u dva randomizovana kontrolisana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj grupi.

Ispitivanje 1 bilo je dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje sa 43 pacijenta uzrasta od 6 do < 18 godina randomizovanih u grupu koja je primala cinakalcet (n = 22) ili placebo (n = 21). Ispitivanje se sastojalo od perioda titracije doze u trajanju od 24 nedelje, nakon čega je usledila faza procene efikasnosti u trajanju od 6 nedelja, i otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 30 nedelja. Srednji uzrast na početku ispitivanja bio je 13 godina (raspon od 6 do 18 godina). Većina pacijenata (91%) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrednost (SD) koncentracije iPTH na početku ispitivanja bila je 757,1 (440,1) pikogram/mL u grupi koja je primala cinakalcet i 795,8 (537,9) pikogram/mL u grupi koja je primala placebo. Srednja vrednost (SD) korigovanih koncentracija ukupnog kalcijuma u serumu na početku

ispitivanja bila je 9,9 (0,5) mg/dL u grupi koja je primala cinakalcet i 9,9 (0,6) mg/dL u grupi koja je primala placebo. Srednja maksimalna dnevna doza cinakalceta bila je 1,0 mg/kg/dan.

Procenat pacijenata koji su postigli primarni parametar praćenja (smanjenje srednje koncentracije iPTH u plazmi od ≥ 30% u odnosu na početnu tokom faze procene efikasnosti; 25. do 30. nedelja) iznosio je 55% u grupi koja je primala cinakalcet i 19,0% u grupi koja je primala placebo (p = 0,02). Srednja koncentracija kalcijuma u serumu tokom faze procene efikasnosti bila je unutar referentnih vrednosti za grupu lečenu cinakalcetom. Ovo ispitivanje je prekinuto ranije zbog smrtnog ishoda povezanog sa teškom hipokalcemijom u grupi koja je primala cinakalcet (videti odeljak 4.8).

Ispitivanje 2 bilo je otvoreno ispitivanje sa 55 pacijenata uzrasta od 6 do < 18 godina (srednji uzrast 13 godina) randomizovanih u grupu koja je primala cinakalcet uz standardno lečenje (n = 27) ili samo standardno lečenje (n = 28). Većina pacijenata (75 %) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrednost (SD) koncentracija iPTH na početku ispitivanja bila je 946 (635) pikogram/mL u grupi koja je primala cinakalcet uz standardno lečenje i 1228 (732) pikogram/mL u grupi koja je primala samo standardno lečenje. Srednja vrednost (SD) korigovanih koncentracija ukupnog kalcijuma u serumu na početku ispitivanja bila je 9,8 (0,6) mg/dL u grupi koja je primala cinakalcet uz standardno lečenje i 9,8 (0,6) mg/dL u grupi koja je primala samo standardno lečenje. Dvadesetpet (25) ispitanika je primilo najmanje jednu dozu cinakalceta, a srednja maksimalna dnevna doza cinakalceta bila je 0,55 mg/kg/dan. Ispitivanje nije postiglo primarnu meru ishoda (smanjenje srednje koncentracije iPTH u plazmi od ≥ 30 % u odnosu na početnu tokom faze procene efikasnosti; 17. do 20. nedelja). Smanjenje srednje vrednost iPTH u plazmi od ≥ 30% u odnosu na početnu tokom faze procene efikasnosti postignuto je kod 22% pacijenata u grupi koja je primala cinakalcet uz standardno lečenje i kod 32% pacijenata u grupi koja je primala samo standardno lečenje.

Ispitivanje 3 bilo je otvoreno ispitivanje bezbednosti na jednoj grupi u trajanju od 26 nedelja kod pacijenata uzrasta od 8 meseci do < 6 godina (srednji uzrast 3 godine). Pacijenti koji su istovremeno primenjivali lekove za koje je poznato da produžuju korigovani QT interval bili su isključeni iz ispitivanja. Srednja suva telesna masa na početku ispitivanja bila je 12 kg. Početna doza cinakalceta bila je 0,20 mg/kg. Većina pacijenata (89%) koristila je sterole vitamina D na početku ispitivanja.

Sedamnaest (17) pacijenata primilo je najmanje jednu dozu cinakalceta, a 11 je završilo najmanje 12 nedelja lečenja. Nijedan pacijent uzrasta od 2-5 godina nije imao korigovanu koncentraciju kalcijuma u serumu < 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L). Početna koncentracija iPTH smanjena je za ≥ 30 % kod 71% (12 od 17) pacijenata u ispitivanju.

<u>Karcinom paratireoidnih žlezda i primarni hiperparatireoidizam</u>

U jednom ispitivanju 46 odraslih pacijenata (29 sa karcinomom paratireoidnih žlezda i 17 sa primarnim hiperparatireoidizmom i teškom hiperkalcemijom kod kojih paratireoidektomija nije uspela ili je bila kontraindikovana) lečeno je cinakalcetom do tri godine (prosečno 328 dana pacijenti sa karcinomom paratireoidnih žlezda i prosečno 347 dana pacijenti sa primarnim HPT). Doza cinakalceta bila je između 30 mg dva puta dnevno i 90 mg četiri puta dnevno. Mera primarnog ishoda ispitivanja bila je smanjenje kalcijuma u serumu za ≥ 1 mg/dL (≥ 0,25 mmol/l). Kod pacijenata sa karcinomom paratireoidnih žlezda srednja koncentracija kalcijuma u serumu smanjila se sa 14,1 mg/dL na 12,4 mg/dL (3,5 mmol/L na 3,1 mmol/L), a kod pacijenata sa primarnim HPT koncentracija kalcijuma u serumu se smanjila sa 12,7 mg/dL na 10,4 mg/dL (3,2 mmol/l na 2,6 mmol/L). Od 29 pacijenata, 18 (62%) sa karcinomom paratireoidnih žlezda i 15 od 17 pacijenata (88%) sa primarnim HPT postiglo je smanjenje koncentracije kalcijuma u serumu od ≥ 1 mg/dL (≥ 0,25 mmol/L).

U placebom kontrolisanom ispitivanju, trajanja 28 nedelja, bilo je uključeno 67 odraslih pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom koji su ispunjavali uslove za paratireoidektomiju na osnovu korigovanog ukupnog kalcijuma u serumu (> 11,3 mg/dL (2,82 mmol/L) ali ≤ 12,5 mg/dL (3,12 mmol/L), ali koji nisu mogli biti podvrgnuti paratireoidektomiji. Cinakalcet je uveden u dozi od 30 mg dva puta dnevno i titriran tako da održava korigovani ukupni kalcijum u serumu unutar normalnog raspona. Značajno viši procenat pacijenata lečenih cinakalcetom je dostigao srednju korigovanu ukupnu koncentraciju kalcijuma u serumu

≤ 10,3 mg/dL (2,57 mmol/L) i sniženje srednje korigovane ukupne koncentracije kalcijuma u serumu ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L) od početne vrednosti, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (75,8% naspram 0%, odnosno 84,8% naspram 5,9%).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon peroralne primene cinakalceta, maksimalna koncentracija cinakalceta u plazmi postiže se nakon otprilike 2 do 6 sati. Na osnovi poređenja između ispitivanja, apsolutna bioraspoloživost cinakalceta kod osoba koje su lek uzimale na tašte, procenjena je na oko 20 do 25%. Uzimanje cinakalceta sa hranom povećava bioraspoloživost cinakalceta za oko 50 do 80%. Povećanje koncentracije cinakalceta u plazmi slično je bez obzira na količinu masti u obroku.
Pri dozama iznad 200 mg resorpcija je zasićena, najverovatnije zbog loše rastvorljivosti.

Distribucija
Volumen distribucije je veliki (oko 1000 litara), što ukazuje na široku distribuciju. Cinakalcet se oko 97% vezuje za proteine plazme i minimalno se distribuira u crvene krvne ćelije.
Nakon resorpcije, koncentracije cinakalceta smanjuju se na bifazičan način sa početnim poluvremenom eliminacije od oko 6 sati i terminalnim poluvremenom eliminacije od 30 do 40 sati. Koncentracije cinakalceta u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana, uz minimalno nakupljanje leka. Farmakokinetika cinakalceta sa vremenom se ne menja.

Biotransformacija
Cinakalcet se metaboliše putem više enzima, pretežno putem CYP3A4 i CYP1A2 (doprinos CYP1A2 nije klinički okarakterisan). Najvažniji cirkulišući metaboliti su neaktivni.
Na osnovu *in vitro* podataka, cinakalcet je snažan inhibitor CYP2D6, ali nije inhibitor drugih CYP enzima u koncentracijama koje se postižu kliničkom primenom, uključujući CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 niti je induktor CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija
Nakon primene radioaktivno obeležene doze od 75 mg zdravim dobrovoljcima, cinakalcet se brzo i ekstenzivno metaboliše oksidacijom, a nakon toga konjugacijom. Izlučivanje metabolita preko bubrega bilo je preovladavajući oblik eliminacije radioaktivno obeležene doze. Oko 80% doze otkriveno je u urinu i 15% u stolici.

Linearnost/nelinearnost
PIK (površina ispod krive) i C_{max} (maksimalna koncentracija) cinakalceta raste linearno u rasponu doza od 30 do 180 mg jednom dnevno.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)
Ubrzo nakon doziranja, koncentracija PTH počinje da opada do najnižih vrednosti nakon 2 do 6 sati od primene leka, što odgovara C_{max} cinakalceta. Nakon toga, kako koncentracija cinakalceta počinje da pada, koncentracija PTH se povećavaju do 12 sati nakon primene leka i supresija PTH ostaje stalna do kraja intervala doziranja jednom dnevno. Koncentracije PTH u kliničkim ispitivanjima sa cinakalcetom bile su merene na kraju intervala doziranja.

Starije osobe
Nema klinički relevantnih razlika farmakokinetike cinakalceta zbog starosne dobi.

Renalna insuficijencija
Farmakokinetički profil cinakalceta kod pacijenata sa blagom, umerenom i teškom renalnom insuficijencijom, kao i kod pacijenata na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi, uporediv je sa onim kod zdravih dobrovoljaca.

Hepatična insuficijencija

Blago oštećenje funkcije jetre ne utiče značajno na farmakokinetiku cinakalceta. Upoređujući sa osobama sa očuvanom funkcijom jetre, prosečni PIK cinakalceta bio je oko dva puta viši kod osoba sa umerenim oštećenjem funkcije jetre i oko četiri puta viši kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Srednje poluvreme eliminacije cinakalceta produženo je za 33% i 70% kod pacijenata sa umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre. Oštećenje funkcije jetre ne menja vezivanje cinakalceta za proteine. Kako se doza titrira za svakog pojedinca na osnovi bezbednosnog profila i efikasnosti, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pol
Klirens cinakalceta može biti manji kod žena nego kod muškaraca. Kako se doza titrira za svakog pojedinca, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze prema polu.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika cinakalceta ispitana je kod pedijatrijskih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega uzrasta od 3 do 17 godina. Nakon pojedinačne i višestrukih peroralnih dnevnih doza cinakalceta, koncentracije cinakalceta u plazmi (C_{max} i PIK vrednosti nakon normalizacije prema dozi i telesnoj masi) bile su slične onima zabeleženim kod odraslih pacijenata.

Farmakokinetička analiza populacije je sprovedena za procenu uticaja demografskih karakteristika. Ova analiza je pokazala da ne postoji značajan uticaj uzrasta, pola, rase, telesne površine i telesne mase na farmakokinetiku cinakalceta.

Pušenje
Klirens cinakalceta veći je kod pušača nego kod nepušača, najverovatnije zbog indukcije metabolizma posredovanog putem CYP1A2. Ako pacijent prestane ili počne da puši, može se promeniti koncentracija cinakalceta u plazmi i možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Cinakalcet nije imao teratogeno delovanje na kuniće kojima je data doza od 0,4 puta maksimalne humane doze za sekundarni HPT (180 mg dnevno) na osnovi PIK. Neteratogena doza kod pacova bila je, na osnovu PIK, 4,4 puta veća od maksimalne doze za sekundarni HPT. Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova ženskog i muškog pola izloženih dozi 4 puta većoj od humane doze od 180 mg/dnevno (granice bezbednosti u maloj grupi pacijenata koji su primali maksimalnu kliničku dozu od 360 mg dnevno bile bi otprilike polovina od gore navedenih).

Kod oplođenih pacova došlo je do laganog smanjenja telesne mase i potrošnje hrane pri najvećoj dozi. Smanjena telesna masa fetusa primećena je kod pacova pri dozama pri kojima su ženke pacova imale hipokalcemiju. Dokazano je da cinakalcet prolazi placentarnu barijeru kod kunića.

Cinakalcet nije pokazao genotoksični ili karcinogeni potencijal. Granice bezbednosti u toksikološkim ispitivanjima su male zbog zapažene hipokalcemije koja je ograničavala dozu na životinjskim modelima. Katarakta i opacifikacija sočiva primećena je u ispitivanjima toksikologije i karcinogenosti sa ponovljenim dozama u glodara, ali nisu primećeni kod pasa i majmuna ili u kliničkim ispitivanjima gde je praćena pojava katarakte. Poznato je kako se katarakta javlja kod glodara kao rezultat hipokalcemije.

U *in vitro* ispitivanjima, pod istim eksperimentalnim uslovima, pronađeno je da su IC50 vrednosti transportera serotonina i KATP kanala bile 7, odnosno 12 puta veće nego EC50 za receptore osetljive na kalcijum. Klinički značaj nije poznat, ali mogućnost da cinakalcet deluje na te sekundarne ciljeve ne može se potpuno isključiti.

U ispitivanjima toksičnosti na mladim psima zapaženi su tremori kao posledica smanjenog kalcijuma u serumu, povraćanje, gubitak telesne mase i dobijanje na telesnoj masi, smanjena masa eritrocita, blago smanjeni parametri gustine kostiju, reverzibilno širenje epifizne ploče dugih kostiju, i histološke limfoidne promene (ograničene na grudnu šupljinu i pripisane hroničnoj emezi). Svi navedeni uticaji zabeleženi su kod

sistemske izloženosti, na osnovu PIK, približno ekvivalentne izloženosti kod pacijenata kod maksimalne doze za sekundarni HPT.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete
Celuloza, mikrokristalna
Krospovidon tip A
Magnezijum-stearat

Film tablete
Hipromeloza (E464)
Titan-dioksid (E171)
Triacetin
Boja *indigo carmine aluminum lake* (E132)
Gvožđe-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je neprovidni PVC/Al blister sa 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd-Palilula

8. BROJEVI DOZVOLEA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Cinacalcet Accordpharma, 30 mg, film tablete: 001599280 2024
Cinacalcet Accordpharma, 60 mg, film tablete: 001599345 2024
Cinacalcet Accordpharma, 90 mg, film tablete: 001599397 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.