

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Cinacalcet Mylan 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Cinacalcet Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Cinacalcet Mylan 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Cinacalcet Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

10,0 mm x 6,4 mm roheline, õhukese polümeerikattega ovaalne kaksikkumer kaldservadega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „M” ja teisel küljel „CI30”.

Cinacalcet Mylan 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

12,5 mm x 8,0 mm roheline, õhukese polümeerikattega ovaalne kaksikkumer kaldservadega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „M” ja teisel küljel „CI60”.

Cinacalcet Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

14,3 mm x 9,0 mm roheline, õhukese polümeerikattega ovaalne kaksikkumer kaldservadega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „M” ja teisel küljel „CI90”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sekundaarne hüperparatüreoos

Täiskasvanud

Sekundaarse hüperparatüroidismi (HPT) ravi terminaalne neerupuudulikkusega (ESRD) dialüüsravi saavatel täiskasvanud patsientidel.

Lapsed

Sekundaarse hüperparatüreoosi ravi terminaalse neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel vähemalt 3 aasta vanustel lastel, kellel sekundaarne hüperparatüreoos ei ole standarddraviga adekvaatselt ravitav (vt lõik 4.4).

Cinacalcet Mylan'it võib kasutada osana raviskeemist, millesse võivad asjakohaselt (vt lõik 5.1) kuuluda fosfaate siduvad preparaadid ja/või D-vitamiini steroolid.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja hüperparatüreoosi ravi täiskasvanutel

Hüperkaltseemia vähendamine täiskasvanud patsientidel, kellel on:

- kõrvalkilpnäärme kartsinoom;
- primaarne HPT ning seerumi kaltsiumisisalduse alusel (määratud vastavas ravijuhendis) oleks näidustatud paratüroidektomia, kuid paratüroidektomia ei ole teostatav või on vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sekundaarne hüperparatüroidism:

Täiskasvanud ja vanurid (> 65 a)

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg üks kord ööpäevas. Tsinakaltseedi annust peab tiitrima iga 2...4 nädala järel kuni maksimaalse annuseni 180 mg üks kord ööpäevas, saavutamaks dialüüsipatsientidel parathormooni (PTH) näitaja sihtväärtust 150...300 pg/ml (15,9...31,8 pmol/l) nn intaktse PTH (iPTH) analüüsil. PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast tsinakaltseedi annust. Peab lähtuma kehtivatest ravijuhenditest.

PTH väärtust tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast tsinakaltseedi annuse tiitrimise alustamist. Säilitusravi ajal peab PTH väärtust mõõtma umbes üks kord 1...3 kuu jooksul. PTH jälgimiseks võib kasutada nii intaktse PTH (iPTH) kui ka bio-intaktse PTH (biPTH) mõõtmist; ravi tsinakaltseediga ei mõjuta iPTH ja biPTH suhet.

Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust tuleb mõõta ja jälgida ning see peab enne tsinakaltseedi esimese annuse manustamist olema võrdne normivahemiku alumise piiriga või sellest suurem (vt lõik 4.4). Kaltsiumisisalduse normivahemik võib erineda, olenedes kohalikus laboris kasutatavast meetodist.

Tsinakaltseedi annuse tiitrimisel peab sageli ning mitte hiljem kui 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist või annuse muutmist mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma ligikaudu üks kord kuus. Kui seerumi korrigeeritud

kaltsiumisisaldus langeb alla 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja/või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, on soovitatav toimida järgmiselt.

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Soovitused
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või hüpokaltseemia kliiniliste sümptomite olemasolul	Seerumi kaltsiumisisalduse tõstmiseks saab kasutada kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid, D-vitamiini steroole ja/või dialüüsivedeliku kaltsiumisisalduse kohandamist vastavalt kliinilisele hinnangule.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või püsivad hüpokaltseemia sümptomid, hoolimata katsetest suurendada seerumi kaltsiumisisaldust	Vähendada tsinakaltseedi annust või lõpetada manustamine.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või püsivad hüpokaltseemia sümptomid ja D-vitamiini annust ei saa suurendada	Lõpetada tsinakaltseedi manustamine kuni seerumi kaltsiumisisaldus jõuab tasemele 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ja/või hüpokaltseemia sümptomid on lahenenud. Ravi taasalustamisel tuleb kasutada järgmist madalamat tsinakaltseedi annust.

Lapsed

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus peab enne tsinakaltseedi esimese annuse manustamist olema vanusespetsiifilise referentsvahemiku ülaosas või sellest suurem ning seda peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.4). Kaltsiumisisalduse normvahemik võib erineda, sõltudes kohaliku labori kasutatavast meetodist ja lapse vanusest.

Lastel vanuses ≥ 3 kuni < 18 aastat on soovitatav alustusannus ≤ 0,20 mg/kg üks kord ööpäevas patsiendi kuivkaalu alusel (vt tabel 1).

Annust võib suurendada, et saavutada iPTH soovitud eesmärkvahemikku. Annust tuleb suurendada astmeliselt, järgides olemasolevaid järjestikuseid annustamistasemeid (vt tabel 1) mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Annust võib suurendada maksimaalse annuseni 2,5 mg/kg/ööpäevas, ületamata ööpäevast koguannust 180 mg.

Tabel 1. Cinacalcet Mylan'i ööpäevased annused lastel

Patsiendi kuivkaal (kg)	Alustusannus (mg)	Olemasolevad järjestikused annustamistasemed (mg)
10 kuni < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 ja 15
≥ 12,5 kuni < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 ja 30
≥ 25 kuni < 36	5	5, 10, 15, 30 ja 60
≥ 36 kuni < 50		5, 10, 15, 30, 60 ja 90
≥ 50 kuni < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 ja 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 ja 180

Lapsed, kelle raviannus on väiksem kui 30 mg või kes ei ole suutelised tablette neelama, peavad kasutama sobivamaid tsinakaltseedi ravimvorme.

Annuse kohandamine PTH taseme alusel

PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast tsinakaltseedi manustamist ja iPTH taset tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast tsinakaltseediga ravi alustamist või annuse kohandamist.

iPTH taseme alusel tuleb annust kohandada alljärgnevalt:

- kui iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja \geq 100 pg/ml (10,6 pmol/l), langetage tsinakaltseedi annus madalamale järgmisele annusetasemele;
- kui iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), lõpetage ravi tsinakaltseediga; taasalustage tsinakaltseedi manustamist madalamal järgmisel annusetasemel, kui iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Kui ravi tsinakaltseediga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustage ravi soovitatava alustusannusega.

Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel

Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist tsinakaltseediga või annuse kohandamist.

Pärast säilitusannuse saavutamist on soovitatav seerumi kaltsiumisisaldust mõõta üks kord nädalas. Seerumi kaltsiumisisaldus peab lastel jääma normvahemikku. Kui seerumi kaltsiumisisaldus langeb normvahemikust allapoole või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, tuleb annust sobivalt kohandada, nagu on näidatud allolevas tabelis 2:

Tabel 2. Annuse kohandamine lastel vanuses \geq 3 kuni < 18 aastat

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Annustamissoovitused
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on vanusespetsiifilise normi alumisel piiril või madalam, <u>või</u> ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, sõltumata kaltsiumisisaldusest.	Peatage ravi tsinakaltseediga.* Manustage kaltsiumpreparaate, kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid ja/või D-vitamiini steroole vastavalt kliinilisele näidustusele.
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on üle vanusespetsiifilise normi alampiiri, <u>ja</u> hüpokaltseemia sümptomid on lahenedud.	Taasalustage ravi madalamal järgmisel annusetasemel. Kui ravi tsinakaltseediga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustage ravi soovitatava alustusannusega. Kui patsient manustas enne ravi katkestamist madalaimat annust (1 mg/ööpäevas), taasalustage sama annusega (1 mg/ööpäevas).

*Kui annustamine on peatatud, tuleb mõõta seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust 5...7 päeva jooksul

Cinacalcet Mylan'i ohutus ja efektiivsus sekundaarse hüperparatüreoosi ravis lastel vanuses kuni 3 aastat ei ole tõestatud. Andmed on ebapiisavad.

Üleminek etelkaltsetiidilt Cinacalcet Mylan'ile

Üleminekut etelkaltsetiidilt Cinacalcet Mylan'ile ning selleks vajalikku väljauhteperioodi ei ole patsientidel uuritud. Etelkaltsetiidiga ravi katkestanud patsientidel ei tohi ravi Cinacalcet Mylan'iga alustada enne, kui on läbi viidud vähemalt kolm järjestikust hemodialüüsi protseduuri ning seejärel mõõdetud seerumi kaltsiumisisaldust. Enne ravi alustamist Cinacalcet Mylan'iga tuleb veenduda, et seerumi kaltsiumisisaldus jääb normiväärtuste piiridesse (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Täiskasvanud ja eakad (> 65 aasta)

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg kaks korda ööpäevas. Tsinakaltseedi annust peab tiitrima 2...4 nädalaste vahedega vastavalt järgnevusskeemile 30 mg kaks korda ööpäevas, 60 mg kaks korda ööpäevas, 90 mg kaks korda ööpäevas ja 90 mg kolm kuni neli korda ööpäevas, lähtuvalt vajadusest vähendada seerumi kaltsiumisisaldust normväärtuse ülemise piirini või alla selle. Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne annus 90 mg neli korda ööpäevas.

Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Cinacalcet Mylan'iga või annuse kohandamist. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma üks kord 2...3 kuu jooksul. Pärast tsinakaltseedi maksimaalse annuse saavutamist tiitrimisel peab seerumi kaltsiumisisaldust perioodiliselt kontrollima. Kui kliiniliselt oluline seerumi kaltsiumisisalduse langus ei ole püsiv, peab kaaluma tsinakaltseedi manustamise lõpetamist (vt 5.1).

Lapsed

Tsinakaltseedi ohutus ja efektiivsus lastel kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja primaarse hüperparatüreoosi ravis ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Algannust ei ole vaja muuta, kuid mõõduka kuni tõsise maksakahjustusega patsientide ravimisel tsinakaltseediga peab olema ettevaatlik ning annuse tiitrimisel ja ravi jätkudes peab ravi hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid peab alla neelama tervelt ja neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Cinacalcet Mylan'it on soovitatav võtta koos toiduga või vahetult pärast sööki, sest uuringud on näidanud, et tsinakaltseedi biosaadavus suureneb võtmisel koos toiduga (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Hüpokaltseemia (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seerumi kaltsiumisisaldus

Tsinakaltseediga ravitud täiskasvanud patsientidel ja lastel on teatatud hüpokaltseemiaga seotud eluohtlikest juhtudest ja surmajuhtudest. Hüpokaltseemia ilmingute hulka kuuluvad paresteesiad, müalgia, tõmbused, tetaania ja krampid. Seerumi kaltsiumisisalduse langus võib pikendada QT-intervalli, mis võib põhjustada ventrikulaarset arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale. Tsinakaltseediga ravitud patsientidel on teatatud QT-intervalli pikenemise ja ventrikulaarse arütmia juhtudest (vt lõik 4.8). Kui patsiendil on QT-intervalli pikenemise teised ohutegurid nagu teadaolev kaasasündinud pika QT sündroom või kaasuv ravi QT-intervalli pikenemist põhjustavate ravimitega, peab olema ettevaatlik.

Tsinakaltseet langetab seerumi kaltsiumisisaldust, mistõttu peab patsiente hoolega jälgima hüpokaltseemia tekke suhtes (vt lõik 4.2). Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist tsinakaltseediga või annuse kohandamist.

Täiskasvanud

Ravi tsinakaltseediga ei tohi alustada patsientidel, kellel seerumi kaltsiumisisaldus (korrigeeritud albumiini suhtes) on normvahemiku alampiirist väiksem.

Ligikaudu 30% kroonilise neeruhaigusega, dialüüsravi olevatest patsientidest, kellele manustati tsinakaltseeti, oli seerumi kaltsiumisisaldus vähemalt ühel korral alla 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Lapsed

Sekundaarse hüperparatüreoosi ravi Cinacalcet Mylan'iga tohib alustada ainult lastel vanuses ≥ 3 aastat, kes saavad dialüüsravi terminaalne neerupuudulikkuse tõttu ning kelle sekundaarne

hüperparatürees ei ole standardraviga adekvaatselt ravitav ja seerumi kaltsiumisisaldus referentsvahemiku ülaosas või sellest suurem.

Seerumi kaltsiumisisaldust ja patsiendi ravikoostööd tuleb ravi ajal tsinakaltseediga hoolega jälgida (vt lõik 4.2). Kui on kahtlus halvale ravikoostööle, ärge alustage ravi tsinakaltseediga ega suurendage annust.

Enne ravi alustamist tsinakaltseediga ja ravi ajal kaaluge raviga seotud ohte ning kasu ja patsiendi suutlikkust täita hüpokaltseemia jälgimise soovitusi ning hallata riski.

Teavitage lapsi ja/või nende hooldajaid hüpokaltseemia sümptomitest ja seerumi kaltsiumisisalduse jälgimise juhiste järgimise tähtsusest ning annustamisest ja manustamisviisist.

Dialüüsiravi mittesaavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Tsinakaltseet ei ole näidustatud dialüüsravi mittesaavatele KNH patsientidele. Uuringud on näidanud, et dialüüsravi mittesaavatel patsientidel on tsinakaltseediga ravimisel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks (seerumi kaltsiumisisaldus < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), võrreldes dialüüsravi saavate KNH patsientidega, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Krambihood

Tsinakaltseediga ravitud patsientidel on teatatud krambihoogudest (vt lõik 4.8). Seerumi kaltsiumisisalduse märkimisväärne langus suurendab krambivalmidust. Seetõttu tuleb tsinakaltseediga ravitavatel patsientidel hoolikalt jälgida seerumi kaltsiumisisaldust, eriti patsientidel, kellel on varem olnud krambihooge.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine

Kahjustatud südamentalitlusega patsientidel on teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise juhtudest, mille põhjuslikku seost tsinakaltseediga ei saa täielikult välistada ja mille teket võib vahendada seerumi kaltsiumisisalduse langus (vt lõik 4.8).

Manustamine koos teiste ravimitega

Tsinakaltseeti manustamisel patsientidele, kes võtavad teisi teadaolevalt seerumi kaltsiumisisaldust langetavaid ravimeid, peab olema ettevaatlik. Jälgige hoolikalt seerumi kaltsiumisisaldust (vt lõik 4.5).

Tsinakaltseediga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi. Samaaegne manustamine võib põhjustada rasket hüpokaltseemiat.

Üldine

Kui PTH tase on püsivalt langetatud ligikaudu 1,5 korda allapoole normiväärtuse ülempiiri iPTH laboratoorse näidu alusel, võib tekkida adünaamiline luuhaigus. Kui tsinakaltseediga ravitavate patsientide PTH tase seerumis langeb allapoole soovituslikku sihtväärtust, peab tsinakaltseedi ja/või D-vitamiini steroolide annust vähendama või ravi lõpetama.

Seerumi testosteroonisisaldus

Terminaalne neerupuudulikkusega patsientide seerumi testosteroonisisaldus on tihti allpool normaalset vahemikku. Dialüüsravi saavate täiskasvanud ESRD patsientidega teostatud kliinilises uuringus langes pärast 6. ravikuud tsinakaltseediga ravitud patsientide vaba testosterooni sisalduse mediaanne väärtus 31,3% ja platseeboravi saanutel 16,3%. Selle uuringu avatud jätku-uuringus ei esinenud tsinakaltseediga ravitud patsientidel vaba ja kogu testosterooni kontsentratsioonide edasist langust 3 aasta jooksul. Seerumi testosteroonisisalduse languse kliiniline olulisus ei ole teada.

Maksakahjustus

Mõõduka kuni raskekujulise maksakahjustusega (Child-Pugh klassifikatsioon) patsientidel võib tsinakaltseedi sisaldus vereplasmas olla 2...4 korda kõrgem, mistõttu nende patsientide ravimisel tsinakaltseediga peab olema ettevaatlik ja ravi hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teadaolevalt seerumi kaltsiumisisaldust vähendavad ravimid

Tsinakaltseedi samaaegne manustamine teiste teadaolevalt seerumi kaltsiumisisaldust langetavate ravimitega võib suurendada hüpokaltseemia ohtu (vt lõik 4.4). Tsinakaltseediga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi (vt lõik 4.4).

Teiste ravimpreparaatide mõju tsinakaltseedile

Tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP3A4 abil. Koosmanustamine CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas põhjustas tsinakaltseedi kontsentratsiooni ligikaudu 2-kordset suurenemist. Kui tsinakaltseediga ravitaval patsiendil alustatakse või lõpetatakse samaaegne ravi selle ensüümi tugevatoimelise inhibiitoriga (nt ketokonasool, itrakonasool, telitromütsiin, vorikonasool, ritonaviir) või indutseerijaga (nt rifampitsiin), võib osutada vajalikuks tsinakaltseedi annuse kohandamine.

In vitro uuringute andmed on näidanud, et tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP1A2 abil. Suitsetamine indutseerib CYP1A2; tsinakaltseedi kliirens oli suitsetajatel 36%...38% kiirem kui mittesuitsetajatel. CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) mõju tsinakaltseedi kontsentratsioonile vereplasmas ei ole uuritud. Annuse kohandamine võib osutada vajalikuks, kui patsient hakkab suitsetama või loobub suitsetamisest või kui samal ajal alustatakse või lõpetatakse ravi tugevatoimeliste CYP1A2 inhibiitoritega.

Kaltsiumkarbonaat

Koosmanustamine kaltsiumkarbonaadiga (ühelikordne annus 1500 mg) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Sevelameer

Koosmanustamine sevelameeriga (2400 mg kolm korda päevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Pantoprasool

Koosmanustamine pantoprasooliga (80 mg üks kord päevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Tsinakaltseedi mõju teistele ravimpreparaatidele

Ensüüm P450 2D6 (CYP2D6) abil metaboliseeruvad ravimid. Tsinakaltseet on CYP2D6 tugevatoimeline inhibiitor. Individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimite (nt flekainiid, propafenoon, metoprolool, desipramiin, nortriptüliin, klomipramiin) samaaegsel manustamisel tsinakaltseediga võib olla vajalik nende annuse kohandamine.

Desipramiin

Tsinakaltseet, manustatuna 90 mg üks kord päevas samaaegselt 50 mg desipramiiniga, tritsüklilise antidepressandiga, mis metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel, suurendas väljendunud CYP2D6 metabolismiga isikutel desipramiini saadavust 3,6 korda (90% usaldusvahemik 3,0; 4,4).

Dekstrometorfaan

50 mg tsinakaltseedi korduv manustamine suurendas CYP2D6 väljendunud aktiivsusega isikutel 30 mg dekstrometorfaani (metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel) AUC-d kuni 11 korda.

Varfariin

Tsinakaltseedi korduvad suukauselt manustatud annused ei mõjutanud varfariini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (protrombiini aja ja VII hüübimisfaktori mõõtmiste alusel).

Tsinakaltseedi mõju puudumine R- ja S-varfariini farmakokineetikale ning autoinduktsiooni puudumine korduvmanustamisel patsientidele näitab, et tsinakaltseet ei indutseeri inimesel CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9.

Midasolaam

Tsinakaltseedi (90 mg) koosmanustamine suukaudse midasolaamiga (2 mg), mis on CYP3A4 ja CYP3A5 substraadiks, ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat. Nende andmete alusel võib arvata, et tsinakaltseet ei mõjuta nende ravimklasside farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP3A5 poolt, nagu näiteks teatud immuunosuppressandid, sealhulgas tsüklosporiin ja takroliimus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilisi andmeid tsinakaltseedi manustamise kohta rasedatele ei ole. Loomuuringud ei näidanud otsest kahjulikku mõju rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Uuringutes tiinete rottide ja küülikutega ei täheldatud embrüo-/fetotoksilisust, välja arvatud loote kehakaalu vähenemine seoses toksilisusega emasloomale (vt 5.3). Cinacalcet Mylan'it võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tsinakaltseet eritub inimese rinnapiima. Tsinakaltseet eritub lakteerivate rottide piima kõrge piima/vereplasma suhtega. Pärast hoolikat kasu ja ohu hindamist peab otsustama, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Cinacalcet Mylan'iga.

Fertiilsus

Tsinakaltseedi mõju kohta fertiilsusele ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsetes mõju fertiilsusele puudus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsinakaltseet võib tugevalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest seda ravimit võtavad patsiendid on teatanud peeringlusest ja krampihoogudest (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Sekundaarne hüperparatüroidism, kõrvalkilpnäärmeartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Olemasolevate andmete põhjal patsientide kohta, kellele manustati tsinakaltseeti platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringutes, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks iiveldus ja oksendamine. Iiveldus ja oksendamine olid enamikul patsientidest raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja mööduvad. Peamisteks kõrvaltoimeteks, mille tõttu ravi katkestati, olid iiveldus ja oksendamine.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mis põhjuslikkuse parima tõendusühise hindamise alusel on vähemalt potentsiaalselt seotud tsinakaltseediga platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringutes, on loetletud allpool, kasutades tavapärasest jaotust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimete esinemissagedused kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgelt

MedDRA organsüsteemi klassid	Väga sage	Sage	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkusreaktsioonid*	
Ainevahetuse ja toitumise häired		Anoreksia Söögiisu langus	
Närvisüsteemi häired		Krambid [†] Pearinglus Paresteesia Peavalu	
Südame häired			Süvenev südamepuudulikkus* † QT-intervalli pikenedamine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale* [†]
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ülemiste hingamisteede infektsioon Düspnoe Kõha	
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Düspepsia Diarröa Kõhuvalu Ülakõhu valu Kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia Lihaskrambid Seljavalu	

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia	
Uuringud		Hüpokaltseemia [†] Hüperkaleemia Testosterooni taseme langus [†]	

* vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

† vt lõik 4.4

Valitud kõrvaltoime kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid

Tsinakaltseedi turuletulekujärgse kasutamise käigus on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sh angioödeemi ja urtikaariat. Olemasolevate andmete alusel ei saa määrata üksikute eelisterminite, sh angioödeemi ja urtikaaria, esinemissagedust.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine

Turuletulekujärgse ohutusseire käigus on kahjustatud südametalitlusega patsientidel, keda raviti tsinakaltseediga, teatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise idiosünkraatsetest juhtudest, mille esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel määrata.

QT-intervalli pikenemine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale

Tsinakaltseedi turuletulekujärgse kasutamise käigus on sekundaarselt hüpokaltseemiale täheldatud QT-intervalli pikenemist ja ventrikulaarset arütmiaid, mille esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel määrata (vt lõik 4.4).

Lapsed

Tsinakaltseedi ohutust sekundaarse hüperparatüreoosi ravis terminaalse neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel on hinnatud kahes juhulikustatud kontrolliga uuringus ja ühes kontrollrühmata uuringus (vt lõik 5.1). Kõikide laste hulgas, keda kliinilistes uuringutes raviti tsinakaltseediga, oli kokku 19 uuritavaid (24,1%; 64,5 juhtu 100 patsient-aasta kohta) vähemalt üks hüpokaltseemia kõrvaltoimejuht. Kliinilises uuringus lastega teatati raske hüpokaltseemiaga patsiendi surmast (vt lõik 4.4).

Lapsi võib Cinacalcet Mylan'iga ravida ainult siis, kui oodatav kasu õigustab võimalikku ohtu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dialüüsravi saavatele täiskasvanud patsientidele on manustatud annuseid kuni 300 mg üks kord ööpäevas ilma soovimatute toimeteta. Kliinilises uuringus määrati dialüüsravi saavale lapsele ööpäevase annusena 3,9 mg/kg, mis põhjustas järgnevalt kerget kõhuvalu, iiveldust ja oksendamist.

Tsinakaltseedi üleannus võib põhjustada hüpokaltseemiat. Üleannuse korral peab patsiente jälgima hüpokaltseemia nähtude ja sümptomide tekke suhtes ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Hemodialüüs ei ole üleannuse ravis efektiivne, sest tsinakaltseet seondub suurel määral valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumi homöostaas, teised kõrvalkilpnäärme talitlust pärssivad ained, ATC-kood: H05BX01.

Toimemehhanism

Kõrvalkilpnäärme peamiste rakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni peamiseks regulaatoriks. Tsinakaltseet on kaltsimimeetiline aine, mis langetab otseselt PTH taset vähendades kaltsiumtundlike retseptorite tundlikkust ekstratsellulaarse kaltsiumi suhtes. PTH taseme langusega kaasneb kaltsiumi kontsentratsiooni langus seerumis.

PTH taseme langus on korrelatsioonis tsinakaltseedi kontsentratsiooniga.

Pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist püsib kaltsiumi kontsentratsioon seerumis konstantsena kogu manustamisintervalli jooksul.

Sekundaarne hüperparatüroidism

Täiskasvanud

Dialüüsravi saavate ESRD patsientidega (n=1136), kellel oli ravimata sekundaarne HPT, teostati topeltpime-meetodil kolm 6-kuulist platseebokontrolliga uuringut. Demograafilised ja lähteseisundi näitajad olid representatiivsed sekundaarse HPT-ga dialüüsravi saavate patsientide populatsiooni suhtes. iPTH kontsentratsiooni keskmine lähteväärtus 3 uuringu kohta oli tsinakaltseedi rühmas 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja platseeborühmas 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66% patsientidest manustati uuringu alates D-vitamiini steroole ja > 90% manustati fosfaate siduvaid preparaate. Võrreldes standardravi saanud platseeborühmaga täheldati tsinakaltseedi rühmas iPTH, seerumi kaltsium-fosfor produkti (CaxP), kaltsiumi ja fosfori kontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist kõigis kolmes uuringus. Kõigis kolmes uuringus saavutati esmane lõppeesmärk (patsientide osakaal, kelle iPTH \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) tsinakaltseedi rühmas 41%, 46% ja 35% patsientidest, võrreldes platseeborühma patsientidega vastavalt 4%, 7%, and 6%. Ligikaudu 60% tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati iPTH taseme langus \geq 30% ja see efekt oli sarnane kogu iPTH lähteväärtuste spektri ulatuses. Ca x P, kaltsiumi ja fosfori kontsentratsioonide keskmine vähenemine oli vastavalt 14%, 7% ja 8%.

iPTH ja Ca x P kontsentratsioonide vähenemine oli püsiv 12-kuulise ravi vältel. Tsinakaltseet langetas iPTH, Ca x P, kaltsiumi ja fosfori taset sõltumata nende lähteväärtusest, dialüüsimetodist (peritoneaal- v hemodialüüs), dialüüsi kestusest ja sellest kas D-vitamiini steroole manustati või ei.

PTH kontsentratsiooni langus oli seotud luu ainevahetuse markerite kontsentratsiooni mitteolulise langusega (luuspetsiifiline alkaalne fosfataas, N-telopeptiid, luukoe uuenemine ja luufibroos). 6...12 kuuliste uuringute ühendatud andmete *post-hoc* analüüsis oli Kaplan-Meyeri meetodil hinnanguliselt tsinakaltseedi rühmas oluliselt vähem luumurde ja paratüreoidektoomiat kui kontrollrühmas.

Uuringud dialüüsravi mittesaavate KNH ja sekundaarse HPT-ga patsientidega näitasid, et tsinakaltseet langetas PTH taset samal määral, kui dialüüsravi saavatel terminaalse neerupuudulikkusega ja sekundaarse HPT-ga patsientidel. Predialüütilise neerupuudulikkusega patsientide ravi efektiivsus, ohutus, optimaalsed annused ja ravieesmärgid on siiski kindlaks tegemata. Nimetatud uuringud näitavad, et tsinakaltseediga ravitud dialüüsravi mittesaavatel KNH-ga patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks kui dialüüsravi saavatel terminaalse neeruhaigusega patsientidel, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

EVOLVE (ingl *EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) oli randomiseeritud, topeltblindmeetodil kliiniline uuring, milles hinnati tsinakaltseeti, võrreldes platseeboga, mistahes põhjusel suuremuse ja südame-veresoonkonna haigusjuhtude riski vähendamisel 3833 sekundaarse HPT-ga, dialüüsravi saavatel KNH-ga patsiendil. Uuring ei saavutanud esmast eesmärki – näidata mistahes põhjusel suuremuse või südame-veresoonkonna haigusjuhtude, sh müokardi infarkt, hospitaliseerimine stenokardia, südamepuudulikkuse või perifeerse veresoonkonna haigusjuhud, tekkeriski vähenemist (HR 0,93; 95% CI: 0,85...1,02; p=0,112). Teiseses analüüsis, pärast lähteparametrite kohandamist, oli esmase liitluse näitaja riskide suhe HR 0,88; 95% CI: 0,79...0,97.

Lapsed

Tsinakaltseedi efektiivsust ja ohutust sekundaarse hüperparatüreoosi ravis terminaalse neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel on hinnatud kahes juhuslikustatud kontrolliga uuringus ja ühes kontrollrühmata uuringus.

Uuring 1 oli topeltblindmeetodil platseebokontrolliga uuring, milles 43 patsienti vanuses 6 kuni < 18 aastat juhuslikustati saama ravi tsinakaltseediga (n = 22) või platseebot (n = 21). Uuring koosnes 24-nädalasest annuse tiitrimise perioodist, millele järgnes 6-nädalane efektiivsuse hindamise faas ja 30 nädalat avatud jätku-uuringut. Keskmine vanus uuringu alguses oli 13 (vahemikus 6 kuni 18) aastat. Enamik patsiente (91%) sai uuringut alustades ravi D-vitamiini steroididega. iPTH keskmine (SD-standardhälve) kontsentratsioon uuringu alguses oli tsinakaltseedirühmas 757,1 (440,1) pg/ml ja platseeborühmas 795,8 (537,9) pg/ml. Keskmine (SD) seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus uuringu alguses oli tsinakaltseedirühmas 9,9 (0,5) mg/dl ja platseeborühmas 9,9 (0,6) mg/dl. Tsinakaltseedi keskmine maksimaalne ööpäevane annus oli 1,0 mg/kg/ööpäev.

Esmase tulemusnäitaja (iPTH keskmise kontsentratsiooni langus vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis 25...30. nädalal) saavutanud patsientide osakaal oli tsinakaltseedirühmas 55% ja platseeborühmas 19,0% (p = 0,02). Seerumi keskmine kaltsiumisisaldus efektiivsuse hindamise faasis oli tsinakaltseedirühmas normvahemikus. Uuring lõpetati varem raskest hüpokaltseemiast tingitud surmajuhtumi tõttu tsinakaltseedirühmas (vt lõik 4.8).

Uuring 2 oli avatud uuring, milles 55 patsienti vanuses 6 kuni < 18 aastat (keskmine 13 aastat) juhuslikustati saama ravi tsinakaltseediga lisaks standardravile (n = 27) või ainult standardravile (n = 28). Enamik patsiente (75%) sai uuringut alustades ravi D-vitamiini steroididega. iPTH keskmine (SD-standardhälve) kontsentratsioon uuringu alguses oli tsinakaltseedi ja standardravile rühmas 946 (635) pg/ml ja ainult standardravile rühmas 1228 (732) pg/ml. Keskmine (SD) seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus uuringu alguses oli tsinakaltseedi ja standardravile rühmas 9,8 (0,6) mg/dl ja ainult standardravile rühmas 9,8 (0,6) mg/dl. 25 uuritavale manustati vähemalt üks annus tsinakaltseeti ja tsinakaltseedi keskmine maksimaalne ööpäevane annus oli 0,55 mg/kg/ööpäev. Uuring ei saavutanud esmast tulemusnäitajat (iPTH keskmise kontsentratsiooni langus vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis 17...20. nädalal). iPTH keskmise kontsentratsiooni languse vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis saavutati 22% patsientidest tsinakaltseedi ja standardravile rühmas ja 32% patsientidest ainult standardravile rühmas.

Uuring 3 oli 26-nädalane avatud kontrollrühmata ohutusuuring patsientidega vanuses 8 kuud kuni < 6 aastat (keskmine vanus 3 aastat). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes said samaaegset ravi ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad korrigeeritud QT-intervalli. Keskmine kuivkaal uuringu alguses oli 12 kg. Tsinakaltseedi algannus oli 0,20 mg/kg. Enamik patsiente (89%) sai uuringut alustades ravi D-vitamiini steroididega.

17 patsiendile manustati vähemalt üks annus tsinakaltseeti ja 11 läbisid vähemalt 12-nädalase ravi. Ühelgi patsiendil vanuses 2...5 aastat ei olnud seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). iPTH kontsentratsioon langes $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega 71% uuritavatest (12 patsiendil 17-st).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Ühes uuringus manustati tsinakaltseeti 46 täiskasvanud patsiendile (29 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga ning 17 primaarse HPT ja raske hüperkaltseemiaga patsienti, kellel paratüroidektomia ebaõnnestus või oli vastunäidustatud) 3 aasta jooksul (keskmiselt 328 päeva kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidele ja keskmiselt 347 päeva primaarse HPT-ga patsientidele). Tsinakaltseedi annus varieerus vahemikus 30 mg kaks korda ööpäevas kuni 90 mg neli korda ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja alusel langes kaltsiumi kontsentratsioon seerumis ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes seerumi keskmine kaltsiumisisaldus tasemelt 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) tasemele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), primaarse HPT-ga patsientidel langes seerumi kaltsiumisisaldus tasemelt 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) tasemele 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). Kaheksateistkümnel (18) kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsiendil 29-st (62%) ja 15 primaarse HPT-ga uuritava 17-st (88%) saavutati seerumi kaltsiumisisalduse langus ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

28-nädalane platseebokontrolliga uuring hõlmas 67 primaarse HPT-ga täiskasvanud patsienti, kes vastasid paratüroidektomia kriteeriumitele kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsiooni alusel seerumis ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), aga $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), kuid kelle puhul ei olnud paratüroidektomia võimalik. Ravi tsinakaltseediga alustati annusega 30 mg kaks korda ööpäevas ja tiitriti annuseni, mis võimaldas hoida kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsiooni seerumis normiväärtuste piirides. Märksa suuremal määral tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) ja kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis langes lähteväärtusest ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 75,8% versus 0% ja 84,8% versus 5,9%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast tsinakaltseedi suukaudset manustamist saavutatakse tsinakaltseedi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 2...6 tunniga. Uuringutevaheliste võrdluste põhjal on tsinakaltseedi maksimaalne biosaadavus tühja kõhuga isikutel hinnanguliselt ligikaudu 20%...25%. Toiduga koos võetuna suureneb tsinakaltseedi biosaadavus ligikaudu 50%...80%. Tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas suureneb sõltumata toidu rasvasisaldusest.

Üle 200 mg annuste korral oli imendumine küllastuv, tõenäoliselt halva lahustumise tõttu.

Jaotumine

Jaotusruumala on suur (ligikaudu 1000 liitrit), mis viitab ulatuslikule jaotumisele. Tsinakaltseet seondub ligikaudu 97% vereplasma valkudega ning jaotub minimaalselt erütrotsüütides. Pärast imendumist langeb tsinakaltseedi kontsentratsioon bifaasiliselt, algse poolväärtusajaga 6 tundi ja lõpp-poolväärtusajaga 30...40 tundi. Tsinakaltseedi tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 7 päeva jooksul, minimaalse akumulatsiooniga. Tsinakaltseedi farmakokineetika ajaga ei muutu.

Biotransformatsioon

Tsinakaltseet metaboliseerub mitmete ensüümide vahendusel, peamiselt CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2 osalus on kliiniliselt kirjeldamata). Peamised tsirkuleerivad metaboliidid on inaktiivsed.

In vitro andmete põhjal on tsinakaltseet CYP2D6 tugev inhibiitor, kuid ei inhibeeri kliiniliste kontsentratsioonide korral teisi CYP ensüüme, sealhulgas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4, ning ei indutseeri CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritumine

Pärast radioisotoobiga märgistatud 75 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele metaboliseerus tsinakaltseet kiiresti oksüdatsiooni teel, millele järgnes konjugatsioon. Radioaktiivsus elimineerus peamiselt eritudes neerude kaudu. Ligikaudu 80% annusest eritus uriiniga ja 15% roojaga.

Linearsus/mittelinearsus

Annusvahemikus 30...180 mg üks kord ööpäevas suurenevad tsinakaltseedi AUC ja C_{max} peaaegu lineaarselt.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Varsti pärast manustamist hakkab PTH langema kuni saavutab madalseisu ligikaudu 2...6 tundi pärast manustamist, korrelatsioonis tsinakaltseedi C_{max} -iga. Seejärel, kuivõrd tsinakaltseedi tase hakkab langema, tõuseb PTH tase kuni 12 tundi pärast manustamist, misjärel PTH supressioon jääb ligikaudu konstantseks kuni ühekordse ööpäevase manustamisintervalli lõpuni. Tsinakaltseedi kliinilistes uuringutes mõõdeti PTH taset manustamisintervalli lõpus.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanusega seotud olulisi erinevusi tsinakaltseedi farmakokineetikas ei ole.

Neerupuudulikkus

Tsinakaltseedi farmakokineetika kergekujulise, mõõduka ja raskekujulise neerupuudulikkusega, samuti hemodialüüsravi või peritoneaaldialüüsravi saavatel patsientidel on võrreldav tervete vabatahtlike omaga.

Maksapuudulikkus

Kerge maksakahjustus ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat märkimisväärselt. Mõõduka raskusastmega maksakahjustusega isikutel oli tsinakaltseedi AUC ligikaudu 2 korda kõrgem ja raskekujulise maksakahjustusega isikutel ligikaudu 4 korda kõrgem. Tsinakaltseedi keskmine poolväärtusaeg pikenes mõõduka raskusastmega maksakahjustusega patsientidel 33% ja raskekujulise maksakahjustusega patsientidel 70%. Maksafunktsioon ei mõjuta tsinakaltseedi seondumist valkudega. Kuna annuse tiitrimine ohutus- ja efektiivsusparameetrite põhjal on individuaalne, ei ole annuse muutmise maksakahjustuse korral vajalik (vt 4.2 ja 4.4).

Sugu

Tsinakaltseedi kliirens võib naistel olla madalam kui meestel. Kuna annuse tiitrimine on individuaalne, ei ole patsiendi soost tulenev annuse muutmise vajalik.

Lapsed

Tsinakaltseedi farmakokineetikat on uuritud terminaalse neerupuudulikkusega dialüüsravi saavatel lastel vanuses 3...17 aastat. Pärast tsinakaltseedi ühe- või mitmekordset suukaudset manustamist üks kord ööpäevas olid tsinakaltseedi kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max} ja AUC pärast kohandamist annuse ja kehakaalu suhtes) sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Demograafiliste näitajate mõju hindamiseks tehti populatsiooni farmakokineetika analüüs. Analüüs näitas, et vanus, sugu, rass, kehapindala ja -kaal ei mõjuta oluliselt tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Suitsetamine

Tsinakaltseedi kliirens on suitsetajatel kõrgem kui mittersuitsetajatel tõenäoliselt CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induktsiooni tõttu. Kui patsient loobub suitsetamisest või hakkab suitsetama, võib tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas muutuda ning võib osutada vajalikuks annuse muutmine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsinakaltseet ei olnud teratogeenne manustatuna küülikutele annuses, mis AUC põhjal moodustas 0,4 inimese annust sekundaarse HPT korral (180 mg ööpäevas). Mitteteratogeenne annus rottidele oli AUC põhjal 4,4 inimese annust sekundaarse HPT korral. Inimese annust 180 mg/ööpäevas 4 korda ületanud annused ei mõjutanud emas- ega isasloomade viljakust (360 mg ööpäevast annust saava väikese patsientide populatsiooni puhul on ohutuspääriks ligikaudu pool ülaltoodust).

Suurima annuse korral ilmnes tiinetel rottidel vähene kehakaalu langus ja söömise vähenemine. Rottidel täheldati loote kaalu langust annuste korral, mis põhjustasid emasloomal hüpokaltseemiat. Tsinakaltseet läbis küülikutel platsentaarbarjääri.

Tsinakaltseedit ei ilmnenud mingit genotoksilist või kartsinogeenset potentsiaali. Toksikoloogilistes uuringutes kindlaks tehtud ohutusvahemik on väike loomudelites täheldatud annust piirava hüpokaltseemia tõttu. Toksikoloogilistes ja kartsinogeneesi uuringutes korduvate annuste manustamisel närilistele täheldati katarakti ja läätse hägumise teket, kuid seda ei täheldatud koerte ja ahvide puhul ega kliinilistes uuringutes, mille käigus jälgiti katarakti teket. Teadaolevalt tekib närilistel katarakt hüpokaltseemia tagajärjel.

In vitro uuringutes olid serotoniini transporteri ja K_{ATP} kanalite IC_{50} väärtused vastavalt 7 ja 12 korda kõrgemad kaltsiumitundliku retseptori EC_{50} väärtusest samades eksperimentaalsetes tingimustes. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid tsinakaltseedi potentsiaalset mõju neile teistele sihtmärkidele ei saa välistada.

Toksilisuse uuringutes noorte koertega täheldati seerumi kaltsiumisisalduse langusest tingitud treemorit, oksendamist, kehakaalu langust ja kaaluübe aeglustumist, erütrotsüütide massi vähenemist, luutiheduse kerget langust, pöörduvat pikkade toruluude kasvuplaatide laienemist ja histoloogilisi lümfoideid muutusi (piirdunult rindkereõõnes ja sellest tingitud kroonilist oksendamist). Kõiki neid toimeid täheldati süsteemse saadavuse korral, mis on AUC alusel ligikaudu võrdne süsteemse saadavusega maksimaalse annuse manustamisel sekundaarse hüperparatüreoosiga patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Povidoon
Krospovidoon (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Indigotiin (E132)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg ja 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVdC/alumiiniumblisteris ning 28 x 1, 30 x 1 ja 84 x 1 tabletti üksikannust sisaldavas perforatsioonilise blisteris.

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kõrgtihedast polüetüleenist (*High Density Polyethylene*, HDPE) pudel koos polüpropüleenist keeratava korgiga, millel on isoleertihend. Iga pudel sisaldab 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1054/001
EU/1/15/1054/002
EU/1/15/1054/003
EU/1/15/1054/004
EU/1/15/1054/005
EU/1/15/1054/006
EU/1/15/1054/007
EU/1/15/1054/008
EU/1/15/1054/009
EU/1/15/1054/010
EU/1/15/1054/011
EU/1/15/1054/012
EU/1/15/1054/013
EU/1/15/1054/014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. september 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom
Mylan utca 1
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP BLISTRITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1054/001 (28 tabletti)
EU/1/15/1054/003 (28 x 1 tabletti)
EU/1/15/1054/004 (30 x 1 tabletti)
EU/1/15/1054/011 (84 x 1 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP PUDELILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1054/014

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1054/014

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli SILT sinise raamiga – ILMA VÄLISKARBITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1054/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP BLISTRITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1054/005 (28 tabletti)
EU/1/15/1054/006 (28 x 1 tabletti)
EU/1/15/1054/007 (30 x 1 tabletti)
EU/1/15/1054/012 (84 x 1 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cinacalcet Mylan 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP BLISTRITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1054/008 (28 tabletti)
EU/1/15/1054/009 (28 x 1 tabletti)
EU/1/15/1054/010 (30 x 1 tabletti)
EU/1/15/1054/013 (84 x 1 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cinacalcet Mylan 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Cinacalcet Mylan 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Cinacalcet Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tsinakaltseet (*cinacalcet*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cinacalcet Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cinacalcet Mylan'i võtmist
3. Kuidas Cinacalcet Mylan'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cinacalcet Mylan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cinacalcet Mylan ja milleks seda kasutatakse

Cinacalcet Mylan sisaldab toimeainet tsinakaltseeti, mis kontrollib parathormooni (PTH), kaltsiumi ja fosfori taset teie organismis. Seda kasutatakse kõrvalkilpnäärmete haiguste raviks. Kõrvalkilpnäärmed on neli väikest nääret kaelal, kilpnäärme kõrval, mis toodavad parathormooni (PTH).

Cinacalcet Mylan'it kasutatakse täiskasvanutel:

- sekundaarse hüperparatüroidismi raviks raske neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi nende vere puhastamiseks jääkainetest;
- kõrge kaltsiumisisalduse (hüperkaltseemia) vähendamiseks veres kõrvalkilpnäärme vähiga täiskasvanud patsientidel;
- kõrge kaltsiumisisalduse (hüperkaltseemia) vähendamiseks veres primaarse hüperparatüroidismiga täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole kõrvalkilpnäärme eemaldamine võimalik.

Cinacalcet Mylan'it kasutatakse lastel vanuses 3 kuni 18 aastat

- sekundaarse hüperparatüreoosi raviks tõsise neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi vere puhastamiseks jääkainetest, ning kelle seisund ei ole ravitav teiste ravimeetoditega.

Primaarse ja sekundaarse hüperparatüroidismi korral toodab kõrvalkilpnääre liigselt PTH-d. „Primaarse“ all mõeldakse hüperparatüroidismi, mis ei ole põhjustatud mõnest muust seisundist, ja „sekundaarse“ all mõeldakse mõnest muust seisundist, nt neeruhaigusest, põhjustatud hüperparatüroidismi. Nii primaarne kui sekundaarne hüperparatüroidism võivad põhjustada kaltsiumikadu luudes, mis võib viia luumurdude, südame ja veresoonte häirete, neerukivide, psüühiliste haiguste ja kooma tekkeni.

2. Mida on vaja teada enne Cinacalcet Mylan'i võtmist

Cinacalcet Mylan'it ei tohi võtta

- kui te olete tsinakaltseedi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie vere kaltsiumisisaldus on madal. Arst jälgib kaltsiumisisaldust teie veres.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cinacalcet Mylan'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne Cinacalcet Mylan'i võtmist rääkige oma arstile, kui teil on või on millalgi olnud:

- krambid (minestamised või tõmblused). Krambioht on suurem inimestel, kellel on varem krampe esinenud;
- probleemid maksaga;
- südamepuudulikkus.

Cinacalcet Mylan langetab kaltsiumisisaldust. Tsinakaltseediga ravitud lastel ja täiskasvanutel on teatatud eluohtlikest juhtudest ja surmajuhtudest seoses madala kaltsiumitasemega (hüpokaltseemia).

Õelge oma arstile, kui te ravi ajal Cinacalcet Mylan'iga kogete madala kaltsiumisisalduse ükskõik millist järgnevalt loetletud ilmingut: lihaste spasmid, tõmblused või krambid, sõrmede, varvaste või suuümbruse tuimus või kirvendus, krambihood, segasus või teadvuskadu.

Kaltsiumi madal tase võib mõjutada teie südamerütmi. Õelge oma arstile, kui ravi ajal Cinacalcet Mylan'iga hakkab teie süda lööma ebatavaliselt kiiresti või tekib südameklõppimine, kui teil on probleeme südamerütmiga või te võtate ravimeid, mille kohta on teada, et need põhjustavad probleeme südamerütmiga.

Täiendavat teavet vt lõik 4.

Ravi ajal Cinacalcet Mylan'iga õelge oma arstile:

- kui te hakkate suitsetama või loobute suitsetamisest, sest see võib mõjutada Cinacalcet Mylan'i toimet.

Lapsed ja noorukid

Kõrvalkilpnäärme kasvajaga või primaarse hüperparatüreoosiga lapsed, kes on nooremad kui 18 aastat, ei tohi Cinacalcet Mylan'it võtta.

Kui teil ravitakse sekundaarset hüperparatüreoosi, peab arst kontrollima teie vere kaltsiumisisaldust enne ravi alustamist ja ravi ajal Cinacalcet Mylan'iga. Te peate teavitama oma arsti, kui te kogete mõnda madala kaltsiumisisalduse eelnevalt loetletud ilmingut.

On tähtis, et te võtate Cinacalcet Mylan'it, nagu arst on soovitanud.

Märkus:

Lastele, kelle raviannus on väiksem kui 30 mg või kes ei ole suutelised tablette neelama, võivad olla saadaval teised tsinakaltseedi tugevused/ravimvormid.

Muud ravimid ja Cinacalcet Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti etelkaltsetiidi või ükskõik millist teist ravimit, mis langetab vere kaltsiumisisaldust.

Ärge võtke Cinacalcet Mylan'it koos etelkaltsetiidiga.

Õelge oma arstile, kui te võtate järgnevaid ravimeid.

Nendelaadsed ravimid võivad mõjutada Cinacalcet Mylan'i toimet:

- naha ja seeninfektsioonide ravimid (ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool);
- bakteriaalsete infektsioonide ravimid (telitromütsiin, rifampitsiin ja tsiprofloksatsiin);
- HIV infektsiooni ja AIDS-i ravimid (ritonavir);
- depressiooni ravim (fluvoksamiin).

Cinacalcet Mylan võib mõjutada nendelaadsete ravimite toimet:

- depressiooni ravimid (amitriptüliin, desipramiin, nortriptüliin ja klomipramiin);
- kõha leevendamiseks kasutatav ravim (dekstrometorfaan);
- südame rütmihäirete ravimid (flekaniid ja propafenoon);
- kõrge vererõhu ravim (metoprolool).

Cinacalcet Mylan koos toidu ja joogiga

Cinacalcet Mylan'it võetakse koos söögiga või vahetult pärast sööki.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Tsinakaltseeti ei ole uuritud rasedatel. Kui te olete rase, võib teie arst otsustada ravi muuta, sest tsinakaltseet võib kahjustada sündimata last.

Ei ole teada, kas tsinakaltseet imendub rinnapiima. Teie arst räägib teiega, kui peate katkestama rinnaga toitmise või ravi Cinacalcet Mylan'iga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tsinakaltseeti võtvatel patsientidel on teatatud peeringlusest ja krambihoogetest. Kui teil on need kõrvaltoimed, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

3. Kuidas Cinacalcet Mylan'it võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Cinacalcet Mylan'i annuse määrab arst.

Cinacalcet Mylan'it võetakse suu kaudu söögi ajal või vahetult pärast sööki. Tablett tuleb sisse võtta tervelt ja seda ei tohi närida, purustada või poolitada.

Ravi ajal võetakse teilt regulaarselt vereproove, mille alusel teie arst jälgib ravi edenemist ja vajadusel muudab annust.

Kui teil ravitakse sekundaarset hüperparatüreoidismi

Tavaline algannus täiskasvanutel on 30 mg (üks tablett) Cinacalcet Mylan'it üks kord ööpäevas.

Cinacalcet Mylan'i tavaline alustusannus lastel vanuses 3 kuni 18 aastat on mitte rohkem kui 0,20 milligrammi kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas.

Kui teil ravitakse kõrvalkilpnäärme vähki või primaarset hüperparatüreoidismi

Tavaline algannus täiskasvanutel on 30 mg (üks tablett) Cinacalcet Mylan'it kaks korda ööpäevas.

Kui te võtate Cinacalcet Mylan'it rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Cinacalcet Mylan'it rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Üleannuse võimalikud nähud on tundetuse või torkiv tunne suu ümber, lihasvalu või krambid ja tõmbused.

Kui te unustate Cinacalcet Mylan'it võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te unustate Cinacalcet Mylan'it võtta, võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage oma arstile kohe, kui:

- te tunnete tundetust või torkivat tunnet suu ümber, lihasvalu või krampe ja tõmbusi. Need võivad olla liiga madala kaltsiumisisalduse nähud (hüpokaltseemia).
- teil tekib näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib raskendada neelamist või hingamist (angioödeem).

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- iiveldus ja oksendamine; need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ega kesta kaua.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- pearinglus;
- tuimus- või kihelustunne (paresteesia);
- söögiisu kadu (anoreksia) või söögiisu vähenemine;
- lihasvalu (müalgia);
- nõrkus (asteenia);
- lööve;
- testosterooni sisalduse langus;
- kõrge kaaliumitase veres (hüperkaleemia);
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- peavalu;
- krambid (tõmbused);
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- hingamisraskus (düspnoe);
- köha;
- kõrvetised (düspepsia);
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu, valu kõhu ülaosas;
- kõhukinnisus;
- lihaskrambid;
- seljavalu;
- madal kaltsiumitase veres (hüpokaltseemia).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- nõgestõbi (urtikaaria);
- näo, huulte, suu, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem);

- ebatavaliselt kiire südamerütm või südamekloppimine, mis võivad olla seotud vähenenud kalsiumisisaldusega veres (QT-intervalli pikenemine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale).

Väga vähestel südamepuudulikkusega patsientidel on pärast tsinakaltseedi võtmist seisund halvenenud ja/või täheldatud vererõhu langust (hüpotensiooni).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cinacalcet Mylan'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, karbil või pudelil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cinacalcet Mylan sisaldab

Toimeaine on tsinakaltseet. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg, 60 mg või 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid, povidoon, krospovidoon, magneesiumstearaat.

Tableti kate sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi (E171), triatsetiin, indigotiini (E132), kollast raudoksiidi (E172).

Kuidas Cinacalcet Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on 10,0 mm x 6,4 mm rohelised ovaalsed kaksikkumerad kalservadega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „M“ ja teisel küljel „CI30“.

Cinacalcet Mylan 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid on 12,5 mm x 8,0 mm rohelised ovaalsed kaksikkumerad kalservadega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „M“ ja teisel küljel „CI60“.

Cinacalcet Mylan 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid on 14,3 mm x 9,0 mm rohelised ovaalsed kaksikkumerad kalservadega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „M“ ja teisel küljel „CI90“.

Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 28 tabletti, ja üksikannust sisaldavates perforeeritud blisterpakendites, milles on 28 x 1, 30 x 1 ja 84 x 1 tabletti.

Cinacalcet Mylan 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval plastpudelites, mis sisaldavad 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN

Iirimaa

Tootjad

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories

35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13

Iirimaa

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hohe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hohe

Hessen, 61352,

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE

Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: + 43 1 416 2418

España

Viatriis Pharmaceuticals S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.