

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės
Cinacalcet Viatris 60 mg plėvele dengtos tabletės
Cinacalcet Viatris 90 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).

Cinacalcet Viatris 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).

Cinacalcet Viatris 90 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės

10,0 mm x 6,4 mm dydžio, žalia, plėvele dengta, ovali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios vienoje pusėje pažymėta M, o kitoje – CI30.

Cinacalcet Viatris 60 mg plėvele dengtos tabletės

12,5 mm x 8,0 mm dydžio, žalia, plėvele dengta, ovali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios vienoje pusėje pažymėta M, o kitoje – CI60.

Cinacalcet Viatris 90 mg plėvele dengtos tabletės

14,3 mm x 9,0 mm dydžio, žalia, plėvele dengta, ovali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios vienoje pusėje pažymėta M, o kitoje – CI90.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Antrinė hiperparatirozė

Suaugusieji

Suaugusių pacientų, kuriems yra terminalinė inkstų liga (TIL) ir kuriems taikomas palaikomasis gydymas dialize, antrinei hiperparatirozei (HPT) gydyti.

Vaikų populiacija

3-jų metų ir vyresnių vaikų, kuriems yra terminalinė inkstų ligos stadija (TILS) ir kuriems taikomas palaikomasis gydymas dialize antrine hiperparatirozei gydyti (HPT), kai antrinė HPT nėra tinkamai kontroliuojama taikant standartinį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Cinacalcet Viatris gali būti gydymo fosfato rišikliais ir (ar) vitamino D steroliais dalis (žr. 5.1 skyrių).

Suaugusiųjų prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Hiperkalcemijos mažinimas suaugusiems pacientams:

- sergantiems prieskydinių liaukų karcinoma.
- sergantiems pirmine HPT, kuriems, atsižvelgiant į kalcio koncentraciją serume, yra reikalinga paratiroidektomija (pagal tinkamas gydymo gaires), tačiau kurios dėl klinikinių priežasčių arba kontraindikacijų atlikti negalima.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Antrinė hiperparatirozė

Suaugusieji ir senyvi (> 65 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems yra 30 mg vieną kartą per parą. Cinacalceto dozė reikia koreguoti kas 2-4 savaites iki didžiausios 180 mg vieną kartą per parą dozės, kad dializuojamiems pacientams būtų pasiekta tikslinė PTH (paratiroidinio hormono) koncentracija 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), nustatant intaktinį PTH (iPTH). PTH koncentracija turi būti nustatoma praėjus mažiausiai 12 valandų po cinacalceto dozės. Reikia vadovautis šiuolaikinėmis gydymo gairėmis.

PTH koncentraciją reikia tirti po 1-4 savaičių nuo gydymo cinacalcetu pradžios arba dozės koregavimo. Palaikomojo gydymo metu PTH reikia matuoti maždaug kas 1-3 mėnesius. PTH koncentracijai nustatyti galima analizuoti intaktinį PTH (iPTH) ar biointaktinį PTH (biPTH). Gydymas cinacalcetu neturi įtakos iPTH ir biPTH santykiui.

Dozės koregavimas pagal kalcio koncentraciją serume

Prieš skiriant pirmąją cinacalceto dozę reikia tirti ir kontroliuoti koreguotą kalcio koncentraciją serume, kuri turi būti ties apatine normos riba arba didesnė (žr. 4.4 skyrių). Kalcio normos ribos gali skirtis priklausomai nuo jūsų vietinėje laboratorijoje taikomų metodų.

Titruojant dozę, būtina dažnai nustatyti kalcio koncentraciją serume, taip pat reikia ją tirti vieną savaitę pradėjus gydyti cinacalcetu ar pakoregavus jo dozę. Nustačius palaikomąją dozę, kalcio koncentraciją serume reikia matuoti maždaug kas mėnesį. Jei koreguota kalcio koncentracija serume tampa mažesnė nei 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ir (arba) atsiranda hipokalcemijos simptomų, rekomenduojama elgtis, kaip toliau aprašyta.

Koreguota kalcio koncentracija serume arba klinikiniai hipokalcemijos simptomai	Rekomendacijos
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ir > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) arba pasireiškus klinikiniams hipokalcemijos simptomams	Atsižvelgiant į klinikinę situaciją galima skirti kalcio turinčių fosfatų rišiklių, vitamino D sterolių ir (arba) koreguoti kalcio koncentraciją dializės skystyje, kad kalcio koncentracija serume padidėtų.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ir > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) arba išliekantys hipokalcemijos simptomai nepaisant mėginimų padidinti kalcio koncentraciją serume	Sumažinti cinacalceto dozę arba laikinai nutraukti vartojimą.

≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) arba išliekantys hipokalcemijos simptomai ir nėra galimybės padidinti vitamino D dozės	Nutraukti cinakalceto vartojimą, kol kalcio koncentracija serume pasieks 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ir (arba) hipokalcemijos simptomai išnyks. Gydytą rekomenduojama vėl pradėti kita mažiausia cinakalceto doze.
---	---

Vaikų populiacija

Prieš pradėdant vartoti pirmąją cinakalceto dozę, koreguota kalcio koncentracija turi būti ties viršutine paciento amžių atitinkančia normos riba arba didesnė, ją būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Kalcio normos riba gali skirtis priklausomai nuo jūsų vietinėje laboratorijoje taikomų metodų ir vaiko (paciento) amžiaus.

Rekomenduojama pradinė dozė vaikams nuo 3 metų iki 18 metų yra ≤0,20 mg/kg kartą per parą, priklausomai nuo paciento sausojo svorio (žr. 1 lentelę).

Didinant dozę galima pasiekti tikslinę iPTH ribą. Dozę reikia didinti palaipsniui, atsižvelgiant į tiekiamas dozes (žr. 1 lentelę) ir ne dažniau kaip kas 4 savaites. Dozę galima didinti iki maksimalios 2,5 mg/kg per parą dozės, bet neviršyti bendros 180 mg paros dozės.

1 lentelė. Cinacalcet Viatris paros dozė vaikams

Paciento sausasis svoris (kg)	Pradinė dozė (mg)	Tiekiamų dozių sekos (mg)
Nuo 10 iki <12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 ir 15
Nuo ≥12,5 iki <25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 ir 30
Nuo ≥25 iki <36	5	5; 10; 15; 30 ir 60
Nuo ≥36 iki <50		5; 10; 15; 30; 60 ir 90
Nuo ≥50 iki <75	10	10; 15; 30; 60; 90 ir 120
≥75	15	15; 30; 60; 90; 120 ir 180

Vaikai, kuriems reikia mažesnių nei 30 mg dozių ir kurie negali nuryti tablečių, turėtų vartoti kitas cinakalceto vaistinių preparatų formas.

Dozės koregavimas pagal PTH koncentraciją

PTH koncentraciją reikia tirti praėjus mažiausiai 12 valandų po cinakalceto vartojimo, iPTH reikia matuoti praėjus 1 – 4 savaitėms nuo cinakalceto vartojimo pradžios arba dozės koregavimo.

Pagal iPTH dozę reikia koreguoti taip, kaip žemiau aprašyta:

- jeigu iPTH yra <150 pg/ml (15,9 pmol/l) ir ≥100 pg/ml (10,6 pmol/l), cinakalceto dozę reikia sumažinti iki sekančios mažesnės dozės;
- jeigu iPTH yra <100 pg/ml (10,6 pmol/l), nutraukti cinakalceto vartojimą ir vėl pradėti gydymą cinakalcetu sekančia mažesne doze kai iPTH taps >150 pg/ml (15,9 pmol/l). Jei gydymas cinakalcetu buvo nutrauktas ilgiau nei 14 dienų, gydymą pradėti rekomenduojama pradine doze.

Dozės koregavimas pagal kalcio koncentraciją serume

Kalcio koncentraciją serume reikia matuoti 1 savaitės laikotarpyje pradėjus gydyti cinakalcetu ar pakoregavus jo dozę.

Kai pasiekiami palaikomoji dozė, kalcio koncentraciją rekomenduojama matuoti kas savaitę. Kalcio koncentracija vaikams reikia palaikyti normos ribose. Jei kalcio koncentracija tampa mažesnė nei norma arba pasireiškia hipokalcemijos simptomų, reikia imtis tinkamų dozės koregavimo veiksmų, kaip nurodyta žemiau esančioje 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės koregavimas vaikams nuo ≥ 3 iki < 18 metų

Koreguota kalcio koncentracija serume arba klinikiniai hipokalcemijos simptomai	Dozavimo rekomendacijos
Koreguota kalcio koncentracija serume yra ties apatine paciento amžių atitinkančia normos riba arba mažesnė arba pasireiškia hipokalcemijos simptomai nepriklausomai kokia yra kalcio koncentracija	Nutraukti gydymą cinacalcetu.* Atsižvelgiant į klinikinę situaciją skirti kalcio papildų, kalcio turinčių fosfatų rišiklių ir (arba) vitamino D sterolių.
Koreguota kalcio koncentracija serume yra didesnė nei apatinė paciento amžių atitinkanti normos riba ir Hiperkalcemijos simptomai išnyko.	Vėl pradėti gydymą sekančia mažesne doze. Jei gydymas cinacalcetu buvo nutrauktas ilgiau nei 14 dienų, gydymą pradėti rekomenduojama pradine doze. Jei prieš nutraukimą pacientas vartojo mažiausią dozę (1 mg per parą), gydymą vėl pradėti ta pačia doze (1 mg per parą).

*Nutraukus gydymą, koreguotą kalcio koncentraciją serume reikia išmatuoti per 5 – 7 dienas

Cinacalcet Viatris saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 3 metų, antrinės hiperparatirozės gydymui neištirtas. Turima nepakankamai duomenų.

Etelkalcetido pakeitimas Cinacalcet Viatris

Etelkalcetido pakeitimas Cinacalcet Viatris ir tinkamas išplovimo laikotarpis su pacientais nebuvo tirti. Pacientų, kurie nutraukė etelkalcetido vartojimą, negalima pradėti gydyti Cinacalcet Viatris, kol po nutraukimo nebus atlikti mažiausiai trys hemodializės seansai, o jų metu turi būti matuojama kalcio koncentracija serume. Prieš pradėdami gydymą Cinacalcet Viatris įsitikinkite, kad kalcio koncentracija serume atitinka normalų diapazoną (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Suaugusieji ir senyvi (> 65 metų)

Rekomenduojama pradinė Cinacalcet Viatris dozė suaugusiesiems yra 30 mg du kartus per parą. Cinacalceto dozę reikia titruoti kas 2-4 savaites tokia seka – 30 mg du kartus per parą, 60 mg du kartus per parą, 90 mg du kartus per parą ir 90 mg tris ar keturis kartus per parą, tiek kiek reikia, kad serumo kalcio koncentracija būtų mažesnė negu viršutinė normos riba ar lygi jai. Didžiausia klinikiniuose tyrimuose vartota dozė buvo 90 mg keturis kartus per parą.

Kalcio koncentraciją serume reikia matuoti 1 savaitę pradėjus gydyti cinacalcetu ar pakoregavus jo dozę. Nustačius palaikomąją dozę, kalcio koncentraciją serume reikia tirti kas 2-3 mėnesius. Parinkus didžiausią cinacalceto dozę, būtina periodiškai nustatyti kalcio kiekį serume. Jei nepavyksta kliniškai reikšmingai sumažinti kalcio koncentracijos serume, reikia spręsti dėl gydymo cinacalcetu nutraukimo (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Cinacalceto saugumas ir veiksmingumas vaikams gydant prieskydinių liaukų karcinomą ir pirminę hiperparatirozę neištirti. Duomenų nėra.

Kepenų sutrikimas

Pradinės dozės keisti nereikia, tačiau gydytojas, titruodamas cinacalceto dozę ir tęsdamas gydymą, privalo atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti visą, jos negalima kramtyti, traiškyti ar dalyti.

Cinacalcet Viatris rekomenduojama vartoti valgant ar iš karto po valgio, nes tyrimai parodė, kad su maistu vartojamo cinakalceto biologinis prieinamumas didėja (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Hipokalcemija (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Serumo kalcis

Buvo pranešta apie gyvybei gresiančius ir mirties atvejus, susijusius su hipokalcemija, cinakalcetu gydytiems suaugusiems ir pediatriiniams pacientams. Hipokalcemija gali pasireikšti parestezijomis, raumenų skausmais, mėšlungiu, tetanija ir traukuliais. Kalcio koncentracijos serume sumažėjimas taip pat gali sukelti QT intervalo pailgėjimą, kuris gali sukelti skilvelinę aritmiją. Registruoti QT intervalo pailgėjimo ir skilvelinės aritmijos atvejai dėl hipokalcemijos, pacientams, kurie buvo gydomi cinakalcetu (žr. 4.8 skyrių). Patariama laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kurie turi kitų rizikos veiksnių lemiančių QT pailgėjimą, pavyzdžiui įgimtas ilgo QT sindromas arba pacientai vartoja vaistinius preparatus, kurie sukelia QT pailgėjimą.

Cinacalcetas mažina kalcio koncentraciją serume, todėl pacientus būtina atidžiai stebėti dėl galimos hipokalcemijos (žr. 4.2 skyrių). Kalcio koncentraciją serume reikia matuoti vieną savaitę pradėjus gydyti cinakalcetu ar pakoregavus jo dozę.

Suaugusieji

Cinakalceto negalima skirti pacientams, kurių kalcio koncentracija serume (koreguota pagal albuminą) yra mažesnė už apatinę normos ribą.

Dializuojamų lėtine inkstų liga (LIL) sergančių pacientų, kurie vartojo cinacalcetą, maždaug 30% pacientų bent viena kalcio koncentracijos vertė buvo mažesnė nei 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Vaikų populiacija

Cinacalcet Viatris galima skirti tik 3 metų ir vyresniems vaikams antrinės HPT gydymui, kuriems yra TILS ir taikomas palaikomasis gydymas dialize ir kai antrinė HPT nėra tinkamai kontroliuojama taikant standartinį gydymą ir kai kalcio koncentracija serume yra ties viršutine paciento amžių atitinkančia normos riba arba didesnė.

Būtina atidžiai stebėti kalcio koncentraciją serume (žr. 4.2 skyrių) ir kaip pacientas laikosi paskirto gydymo cinakalcetu. Nepradėti gydymo ir nedidinti dozės, jei kyla įtarimų, kad pacientas nesilaikys paskirto gydymo.

Prieš pradėdant gydymą cinakalcetu ir gydymo metu būtina įvertinti gydymo naudą ir riziką bei paciento gebėjimą laikytis hipokalcemijos rizikos stebėjimo ir valdymo rekomendacijų.

Informuokite vaikus ir (arba) jų globėjus apie hipokalcemijos simptomus ir kaip svarbu laikytis instrukcijų stebint kalcio koncentraciją serume, dozavimą ir vartojimo metodą.

LIL sergantys pacientai, kuriems netaikoma dializė

Cinakalceto negalima skirti LIL sergantiems pacientams, kuriems nėra atliekama dializė. Tyrimų duomenys rodo, kad cinacalcetą vartojantiems LIL sergantiems pacientams, kuriems nėra atliekama

dializė, kyla didesnė hipokalcemijos (kalcio koncentracija serume $< 8,4$ mg/dl ($2,1$ mmol/l)) rizika, lyginant su cinakalcetą vartojančiais LIL sergančiais pacientais, kuriems dializė atliekama. Taip gali būti dėl mažesnės pradinės kalcio koncentracijos ir (arba) dėl išlikusios inkstų funkcijos.

Traukuliai

Gauta pranešimų apie traukulių atvejus cinakalcetu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Reikšmingai sumažėjus kalcio koncentracijai serume, traukulių slenkstis mažėja. Todėl reikia atidžiai stebėti cinakalcetą vartojančių pacientų kalcio koncentraciją serume, ypač tų, kuriems praeityje yra buvę traukulių.

Hipotenzija ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimas

Buvo pranešta apie hipotenzijos ir (arba) pasunkėjusio širdies nepakankamumo atvejus pacientams, kurių širdies funkcija buvo sutrikusi. Šiais atvejais negalima visiškai paneigti priežastinio ryšio su cinakalceto vartojimu, tam įtakos gali turėti kalcio kiekio serume sumažėjimai (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Cinakalcetą atsargiai skirkite pacientams, kurie vartoja bet kokius kitus vaistinius preparatus, mažinančius kalcio koncentraciją serume. Atidžiai stebėkite kalcio koncentraciją serume (žr. 4.5 skyrių).

Cinakalcetą vartojantiems pacientams negalima skirti etelkalcetido. Šio derinio vartojimas gali sukelti sunkią hipokalcemiją.

Bendrieji įspėjimai

Jei PTH koncentracija yra nuolat mažesnė, negu maždaug 1,5 karto sumažinta viršutinė normos riba, nustatoma pagal iPTH, gali prasidėti adinaminė kaulų liga. Jei PTH koncentracija pasidaro mažesnė už rekomenduojamas tikslines ribas cinakalcetu gydomiems pacientams, cinakalceto dozę ir (ar) vitamino D sterolių dozę reikia sumažinti arba gydymą nutraukti.

Testosterono koncentracija

Testosterono koncentracija dažnai yra mažesnė už normą pacientams, kuriems yra terminalinė inkstų ligos stadija. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo dializuojami terminaline inkstų liga sergantys suaugę pacientai, metu nustatyta, kad pacientų, 6 mėnesius gydytų cinakalcetu, laisvo testosterono koncentracijos sumažėjimo mediana yra 31,3%, o vartojusiųjų placebą – 16,3%. Šio tyrimo tęsinio, atlikto atviru būdu, metu nustatyta, kad cinakalcetu gydytiems pacientams per tolesnius 3 metus laisvo ar bendro testosterono koncentracija daugiau nemažėjo. Klinikinė šio testosterono koncentracijos serume sumažėjimo reikšmė nežinoma.

Kepenų veiklos sutrikimas

Dėl galimai 2-4 kartus didesnės cinakalceto koncentracijos kraujo plazmoje pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas (pagal Child-Pugh klasifikaciją), cinakalcetas turi būti skiriamas atsargiai ir gydytojas privalo atidžiai stebėti šiuos pacientus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, mažinantys kalcio koncentraciją serume

Kitų vaistinių preparatų, kurie mažina kalcio koncentraciją serume, vartojimas kartu su cinakalcetu gali didinti hipokalcemijos riziką (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, vartojantiems cinakalcetą, negalima skirti etelkalcetido (žr. 4.4 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis cinakalcetui

Cinakalcetą iš dalies metabolizuoja fermentas CYP3A4. Kai kartu vartojama stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo po 200 mg du kartus per parą, cinakalceto koncentracija padidėja maždaug 2 kartus. Cinakalceto dozę kartais tenka koreguoti, jei šį vaistą vartojantis pacientas pradės ar baigs gydytis stipriu šio fermento inhibitoriumi (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, telitromicinu, vorikonazolu, ritonaviru) ar induktoriumi (pvz., rifampicinu).

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad cinakalcetą dalinai metabolizuoja CYP1A2. Rūkymas sužadina CYP1A2; nustatyta, kad rūkančiųjų cinakalceto klirensas buvo 36-38% didesnis lyginant su nerūkančiais. Stiprių CYP1A2 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, ciprofloksacino) poveikis cinakalceto koncentracijai plazmoje netirtas. Dozę gali tekti koreguoti, jei pacientas pradeda ar meta rūkyti, taip pat jei kartu pradedamas ar nutraukiamas gydymas stipriais CYP1A2 inhibitoriais.

Kalcio karbonatas

Kartu vartojamas kalcio karbonatas (vienkartinė 1 500 mg dozė) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

Sevelameras

Kartu vartojamas sevelameras (2 400 mg tris kartus per parą) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

Pantoprazolas

Kartu vartojamas pantoprazolas (80 mg vieną kartą per parą) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

Cinakalceto poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vaistiniai preparatai, metabolizuojami fermento P450 2D6 (CYP2D6). Cinakalcetas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius. Kartais tenka koreguoti kartu vartojamų vaistų dozes, kai cinakalcetas vartojamas kartu su individualiai titruojamu, siauro terapinio indekso vaistu, kurį daugiausiai metabolizuoja CYP2D6 (pvz., flekainidu, propafenonu, metoprololiu, dezipraminu, nortriptilinu, klomipraminu).

Dezipraminas

Kartu su 90 mg cinakalceto vieną kartą per parą vartojant 50 mg dezipramino, daugiausiai CYP2D6 metabolizuojamo triciklio antidepresanto, CYP2D6 ekstensyviems metabolizuotojams reikšmingai t.y. 3,6 karto (90% PI 3,0; 4,4) padidėjo dezipramino ekspozicija.

Dekstrometorfanas

Kartotinės 50 mg cinakalceto dozės 11 kartų padidino 30 mg dekstrometorfano (daugiausiai metabolizuojamo CYP2D6) AUC ekstensyviems CYP2D6 metabolizuotojams.

Varfarinas

Kartotinės geriamojo cinakalceto dozės neveikia varfarino farmakokinetikos ar farmakodinamikos (vertinant pagal protrombino laiką ir VII krešėjimo faktorių).

Cinakalcetas neveikia R- ir S-varfarino farmakokinetikos, taip pat vartojamas kartotinai nesukelia autoindukcijos. Tai rodo, kad cinakalcetas nesužadina žmogaus CYP3A4, CYP1A2 ar CYP2C9.

Midazolamas

kartu su cinakalcetu (90 mg) vartojant geriamojo midazolamo (2 mg), CYP3A4 ir CYP3A5 fermentų substrato, midazolamo farmakokinetika nepakito. Šie duomenys rodo, kad cinakalcetas neįtakoja CYP3A4 ir CYP3A5 sistemoje metabolizuojamų vaistinių preparatų, pvz., kai kurių imunosupresantų, įskaitant ciklosporiną ir takrolimužą, farmakokinetikos.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra klinikinių duomenų apie cinakalceto vartojimą nėštumo metu. Tyrimų su gyvūnais metu tiesioginio žalingo poveikio vaikingumui, jauniklių atsivedimui arba atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta. Tiriant apvaisintas žiurkių ir triušių pateles nenustatyta embriotoksinio/fetotoksinio poveikio, išskyrus sumažėjusį žiurkių, kurių patelės gavo toksišką dozę, vaisių kūno svorį (žr. 5.3 skyrių). Cinacalcet Viatrix nėščiosioms galima skirti tik tada, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar cinakalceto išsiskiria į motinos pieną. Cinakalceto išsiskiria į žiurkių pieną laktacijos laikotarpiu bei yra didelis jo koncentracijos piene ir plazmoje santykis. Sprendimas nutraukti kūdikio žindymą, ar Cinacalcet Viatrix vartojimą, priimamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie cinakalceto poveikį vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais metu poveikio vaisingumui nepastebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gauta pranešimų apie galvos svaigimo ir traukulių, kurie gali stipriai veikti vairavimą ir mechanizmų valdymą, atvejus cinakalcetą vartojantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Antrinė hiperparatirozė, prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Remiantis pacientų, vartojusių cinakalcetą placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir vienos tiriamosios grupės tyrimuose, duomenimis, nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo pykinimas ir vėmimas. Daugumai pacientų pykinimas bei vėmimas buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir laikini. Dažniausiai gydymą reikėjo nutraukti dėl šio nepageidaujamo poveikio – pykinimo ir vėmimo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų atvejai, kurie bent jau galimai susiję su gydymu cinakalcetu placebo kontroliuojamuose tyrimuose ir vienos tiriamosios grupės tyrimuose, remiantis geriausiais priežastingumo įvertinimo įrodymais, išvardyti toliau remiantis tokiu susitarimu: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų atvejai, pastebėti kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir duomenys, gauti vaistinį preparatą pateikus į rinką

MedDRA duomenų bazė pagal organų sistemų klases	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjusio jautrumo reakcijos*	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija Sumažėjęs apetitas	
Nervų sistemos sutrikimai		Traukuliai† Svaigulys Parestezija Galvos skausmas	
Širdies sutrikimai			Širdies nepakankamumo pasunkėjimas*† Dėl hipokalcemijos pasireiškęs QT pailgėjimas ir skilvelinė aritmija*†
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Dusulys Kosulys	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Vėmimas	Dispepsija Viduriavimas Pilvo skausmas Viršutinės pilvo dalies skausmas Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija Raumenų spazmai Nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija	
Tyrimai		Hipokalcemija† Hiperkalemija Sumažėjęs testosterono kiekis†	

* žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

† žr. 4.4 skyrių

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Cinakalcetui esant rinkoje nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant angioneurozinę edemą ir dilgėlinę. Atskirų tinkamiausių išsireiškimų, įskaitant angioneurozinę edemą ir dilgėlinę, dažnio apskaičiuoti pagal turimus duomenis neįmanoma.

Hipotenzija ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimas

Rinkoje esančio vaisto saugumo stebėjimo tyrimų metu cinakalcetą vartojusiems pacientams, kurių širdies funkcija buvo sutrikusi, registruota idiosinkrazinių hipotenzijos ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimo atvejų, kurių dažnio apskaičiuoti pagal turimus duomenis neįmanoma.

Dėl hipokalcemijos pasireiškęs QT pailgėjimas ir skilvelinė aritmija

Cinakalcetui esant rinkoje nustatyti dėl hipokalcemijos pasireiškęs QT pailgėjimas ir skilvelinė aritmija, kurių dažnio apskaičiuoti pagal turimus duomenis neįmanoma (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Cinakalceto saugumas gydant antrinę HPT vaikams, kuriems yra TILS ir taikoma dializė, buvo vertintas dviejų atsitiktinės atrankos, kontroliuojamų tyrimų ir vieno vienos grupės tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių). Iš visų tiriamųjų vaikų, kurie klinikinių tyrimų metu vartojo cinakalcetą, iš viso 19 tiriamųjų (24,1 %; 64,5 100-ūi asmens metų) bent vieną kartą pasireiškė nepageidaujamas hipokalcemijos atvejis. Klinikiniame tyrime, atliktame su vaikais, aprašytas paciento su sunkia hipokalcemija mirties atvejis (žr. 4.4 skyrių).

Cinacalcet Viatris vaikams galima vartoti tik jei galima nauda viršija galimą riziką.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato pateikimo į rinką, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Titruotos dozės iki 300 mg vieną kartą per parą buvo saugios dializuojamiems suaugusiems pacientams ir nepageidaujamo poveikio nesukėlė. Klinikinio tyrimo metu dializuojamam pacientui vaikui suleista 3,9 mg/kg paros dozė sukėlė pilvo skausmą, pykinimą ir vėmimą.

Cinakalceto perdozavimas gali sukelti hipokalcemiją. Vaistą perdozavusį pacientą reikia stebėti dėl hipokalcemijos požymių ir taikyti simptominių bei palaikomąjį gydymą. Cinakalcetas labai gerai jungiasi su baltymais, todėl hemodializė neefektyvi gydant perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kalcio homeostazė, antiparatiroidiniai vaistai, ATC kodas – H05B X01.

Veikimo mechanizmas

Pagrindiniai PTH sekrecijos reguliatoriai yra kalcio koncentracijai jautrūs receptoriai, išsidėstę ant prieskydinių liaukų pagrindinių ląstelių paviršiaus. Cinakalcetas yra kalcimimetikas, kuris tiesiogiai mažina PTH koncentraciją didindamas kalcio koncentracijai jautrių receptorių jautrumą ekstraląsteliniam kalciumui. Sumažėjus PTH, kartu sumažėja kalcio koncentracija serume.

PTH koncentracijos sumažėjimas koreliuoja su cinakalceto koncentracija.

Kai pasiekama pastovi kalcio koncentracija serume, ji nekinta per visą dozavimo laiką.

Antrinė hiperparatirozė

Suaugusieji

Trys 6 mėnesių dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai buvo atlikti dializuojamiems TIL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta nekontroliuojama antrinė HPT (n=1 136). Demografiniai ir pradiniai duomenys atspindėjo dializuojamų pacientų su antrine HPT populiaciją. Vidutinė pradinė iPTH koncentracija per visus 3 tyrimus buvo 733 pg/ml ir 683 pg/ml (77,8 pmol/l ir 72,4 pmol/l) atitinkamai cinakalceto ir placebo grupių pacientams. Įtraukimo į tyrimą metu 66% pacientų vartojo vitamino D sterolių ir > 90% – fosfato rišiklių. Reikšmingai sumažėjusi iPTH, kalcio-fosforo junginių (Ca x P), kalcio ir fosforo koncentracija serume stebėta cinakalcetą vartojusiems pacientams lyginant su placebo vartojusiais, kuriems buvo taikoma įprastinė priežiūra. Šie rezultatai buvo panašūs visų trijų tyrimų metu. Kiekvieno tyrimo pagrindinis rezultatas (pacientų, kurių iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l), dalis) buvo pasiektas 41%, 46% ir 35% pacientų, gavusių cinakalcetą, lyginant su 4%, 7% ir 6% placebo gavusiais pacientais. Maždaug 60% cinakalcetu gydytų pacientų ≥ 30% sumažėjo iPTH koncentracija. Šis poveikis nekito per visą pradinį iPTH koncentracijų spektrą. Ca x P, kalcio ir fosforo koncentracija serume vidutiniškai sumažėjo atitinkamai 14%, 7% ir 8%.

Sumažėjusi iPTH ir Ca x P koncentracija išliko per 12 gydymo mėnesių. Cinakalcetas sumažino iPTH ir Ca x P, kalcio ir fosforo kiekį, nesvarbu, kokie buvo pradiniai iPTH ar Ca x P rodmenys, dializės rūšis (peritoninė dializė ar hemodializė), dializės trukmė, ar buvo vartojama vitamino D sterolių ar jų nebuvo vartojama.

Sumažėjusi PTH buvo susijusi su šiek tiek sumažėjusiais kaulų metabolizmo žymenimis (kaulams specifine šarmine fosfataze, N-telopeptidu, kaulų apykaita ir kaulų fibroze). Įvertinus jungtinius 6 mėnesių ir 12 mėnesių klinikinių tyrimų duomenis, Kaplan-Meier kaulų lūžių bei paratiroidektomijų rodikliai buvo kur kas mažesni cinakalcetą vartojusių pacientų lyginant su kontrolinės grupės tiriamųjų rodikliais.

Mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad LIL sergantiems nedializuojamiems pacientams, kuriems buvo nustatyta antrinė HPT, cinakalcetas sumažino PTH koncentraciją panašiai kaip ir dializuojamiems TIL ir antrine HPT sergantiems pacientams. Tačiau nedializuojamiems pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, gydymo efektyvumas, saugumas, optimalios dozės ir gydymo tikslas nenustatyti. Šie tyrimai rodo, kad LIL sergantiems nedializuojamiems ir cinakalcetą vartojantiems pacientams hipokalcemijos rizika yra padidėjusi, lyginant su TIL sergančiais dializuojamais ir cinakalcetą vartojančiais pacientais. Tai gali būti dėl mažesnės pradinės kalcio koncentracijos ir (arba) likutinės inkstų funkcijos.

Gydymo cinakalceto hidrochloridu įvertinimo mažinant širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius tyrimas (EVOLVE [*Evaluation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*]) buvo atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo klinikinis tyrimas, kuriuo tirtas cinakalceto veiksmingumas, lyginant su placebo, mažinant mirštamumo dėl visų priežasčių ir širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių riziką 3883 dializuojamiems pacientams su antrine HPT ir LIL. Klinikiniame tyrime nebuvo pasiektas pagrindinis tikslas, tai yra, nebuvo įrodytas mirštamumo dėl visų priežasčių ar širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, įskaitant miokardo infarktą, hospitalizavimą dėl nestabilios krūtinės anginos, širdies nepakankamumą ar periferinių kraujagyslių reiškinius, rizikos sumažėjimas (Santykinė rizika [SR] 0,93; 95% PI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Pakoregavus dėl pradinių charakteristikų antrinės analizės metu, SR pagrindinei sudėtingai vertinamajai baigčiai buvo 0,88; 95% PI: 0,79, 0,97.

Vaikų populiacija

Cinakalceto veiksmingumas ir saugumas gydant antrinę HPT vaikams, kuriems yra TILS ir taikoma dializė, buvo vertintas dviejų atsitiktinės atrankos, kontroliuojamų tyrimų ir vieno vienos grupės tyrimo metu.

1 tyrimas buvo dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 43 pacientai nuo 6 iki 18 metų ir kurie atsitiktinės atrankos būdu vartojo cinakalcetą (n = 22) arba placebo (n = 21). Tyrimas buvo sudarytas iš 24 savaitių dozės titravimo laikotarpio, po kurio sekė 6 savaitių trukmės

veiksmingumo vertinimo fazė (VVF), po kurios 30 savaičių tyrimas buvo tęsiamas atviru būdu. Vidutinis amžius tyrimo pradžioje buvo 13 metų (svyravo nuo 6 iki 18 metų). Dauguma pacientų (91 %) tyrimo pradžioje vartojo vitamino D sterolių. Tyrimo pradžioje vidutinė (SN) iPTH koncentracija cinakalceto grupėje buvo 757,1 (440,1) pg/ml ir 795,8 (537,9) pg/ml placebo grupėje. Tyrimo pradžioje vidutinė (SN) bendra koreguota kalcio koncentracija serume cinakalceto grupėje buvo 9,9 (0,5) mg/dl ir 9,9 (0,6) mg/dl placebo grupėje. Vidutinė didžiausia cinkalceto paros dozė buvo 1,0 mg/kg per parą.

Pirminė vertinamoji baigtis (vidutinis iPTH sumažėjimas plazmoje ≥ 30 % nuo pradinio lygio VVF laikotarpiu, nuo 25 iki 30 savaitės) nustatyta 55 % pacientų cinakalceto grupėje ir 19,0 % placebo grupėje ($p = 0,02$). Vidutinė kalcio koncentracija serume VVF laikotarpiu cinakalceto grupėje buvo normos ribose. Šis tyrimas buvo baigtas anksčiau dėl mirtingumo nuo sunkios hipokalcemijos cinakalceto grupėje (žr. 4.8 skyrių).

2 tyrimas buvo atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 55 pacientai nuo 6 iki 18 metų (amžiaus vidurkis 13 metų) ir kurie atsitiktinės atrankos būdu vartojo cinakalcetą derinyje su standartiniu gydymu (SG, $n = 27$) arba buvo taikomas tik SG ($n = 28$). Dauguma pacientų (75 %) tyrimo pradžioje vartojo vitamino D sterolių. Tyrimo pradžioje vidutinė (SN) iPTH koncentracija cinakalceto+SG grupėje buvo 946 (635) pg/ml ir 1 228 (732) pg/ml SG grupėje. Tyrimo pradžioje vidutinė (SN) bendra koreguota kalcio koncentracija serume cinakalceto+SG grupėje buvo 9,8 (0,6) mg/dl ir 9,8 (0,6) mg/dl SG grupėje. 25 asmenys gavo mažiausiai vieną cinakalceto dozę, vidutinė didžiausia cinkalceto paros dozė buvo 0,55 mg/kg per parą. Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis (vidutinis iPTH sumažėjimas plazmoje ≥ 30 % nuo pradinio lygio VVF laikotarpiu, nuo 17 iki 20 savaitės) nebuvo pasiekta. Vidutinis iPTH sumažėjimas plazmoje ≥ 30 % nuo pradinio lygio VVF laikotarpiu nustatytas 22 % pacientų cinakalceto+SG grupėje ir 32 % pacientų SG grupėje.

3 tyrimas buvo 26 savaičių, atviras, vienos grupės saugumo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai nuo 8 mėnesių iki 6 metų (amžiaus vidurkis 3 metai). Pacientai, vartoję vaistinių preparatų, kurie žinoma, kad prailgina koreguotą QT intervalą, į tyrimą įtraukti nebuvo. Vidutinis sausasis svoris tyrimo pradžioje buvo 12 kg. Pradinė cinakalceto dozė buvo 0,20 mg/kg. Dauguma pacientų (89 %) tyrimo pradžioje vartojo vitamino D sterolių.

Septyniolika pacientų gavo mažiausiai vieną cinakalceto dozę ir 11 pacientų baigė mažiausiai 12 savaičių trukmės gydymo kursą. Nei vienas 2 – 5 metų pacientui koreguota kalcio koncentracija serume nebuvo $< 8,4$ mg/dl (2,1 mmol/l). 71 % tyrime dalyvavusių pacientų (12 iš 17 pacientų) iPTH koncentracija sumažėjo ≥ 30 %.

Prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Vieno tyrimo metu 46 suaugę pacientai (29 sirgo prieskydinių liaukų karcinoma, 17 – pirmine HPT ir sunkia hiperkalcemija), kuriems paratiroidektomija buvo neveiksminga arba jai atlikti buvo kontraindikacijų, buvo gydomi cinakalcetu iki 3 metų (prieskydinių liaukų karcinoma sergantys pacientai buvo gydomi vidutiniškai 328 dienas, pirmine HPT sergantys pacientai – vidutiniškai 347 dienas). Cinakalceto tiriamieji vartojo nuo 30 mg du kartus per parą iki 90 mg keturis kartus per parą. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo kalcio kiekio sumažėjimas serume ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Prieskydinių liaukų karcinoma sergančių pacientų vidutinė kalcio koncentracija serume sumažėjo nuo 14,1 mg/dl iki 12,4 mg/dl (nuo 3,5 mmol/l iki 3,1 mmol/l), o pirmine HPT sergančių pacientų kalcio koncentracija serume sumažėjo nuo 12,7 mg/dl iki 10,4 mg/dl (nuo 3,2 mmol/l iki 2,6 mmol/l). Aštuoniolikai (18) iš 29 (62%) pacientų, sergančių prieskydinių liaukų karcinoma, ir penkiolikai iš 17 (88%) pacientų, sergančių pirmine HPT, kalcio koncentracija serume sumažėjo ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Į 28 savaičių trukmės placebo kontroliuojamą tyrimą buvo įtraukti 67 pirmine HPT sergantys suaugę pacientai, kurie pagal koreguotą bendrą kalcio koncentraciją serume ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), bet $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)) atitiko kriterijus paratiroidektomijai, bet kuriems nebuvo galima jos atlikti. Pradinė cinakalceto dozė buvo 30 mg du kartus per parą ir titruota siekiant palaikyti koreguotą bendrą kalcio koncentraciją serume normos ribose. Žymiai didesniai procentui cinakalcetu gydytų

pacientų, palyginti su gydytais placebo, buvo pasiekta $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) vidutinė koreguota bendrojo kalcio koncentracija serume ir ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) koreguotos bendrojo kalcio koncentracijos serume sumažėjimas nuo pradinio lygio (atitinkamai 75,8%, palyginti su 0%, ir 84,8%, palyginti su 5,9%).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus cinakalceto, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje susidaro maždaug po 2-6 valandų. Palyginus tyrimus nustatyta, kad absoliutus nevalgusių asmenų cinakalceto biologinis prieinamumas yra apie 20-25%. Kai cinakalcetas vartojamas su maistu, maždaug 50-80 % padidėja cinakalceto biologinis prieinamumas. Cinakalceto koncentracijos plazmoje padidėjimas nepriklauso nuo riebalų kiekio maiste.

Didesnių nei 200 mg dozių absorbcija tapo prisotinta, greičiausiai dėl blogo tirpumo.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra didelis (maždaug 1 000 litrų), kas rodo ekstensyvų pasiskirstymą. Cinakalceto maždaug 97 % susijungia su plazmos baltymais ir minimaliai pasiskirsto eritrocituose.

Po absorbcijos cinakalceto koncentracija mažėja dviem fazėmis – pradinis pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 6 valandos, o galutinis – nuo 30 iki 40 valandų. Pusiausvyrinė cinakalceto koncentracija nusistovi per 7 paras, esant minimaliam kaupimuisi. Laikui bėgant cinakalceto farmakokinetika nekinta.

Biotransformacija

Cinakalcetą metabolizuoja daugelis fermentų, daugiausiai CYP3A4 ir CYP1A2 (CYP1A2 dalyvavimas kliniškai necharakterizuotas). Dauguma cirkuliuojančių metabolitų yra neaktyvūs.

Pagal *in vitro* gautus duomenis nustatyta, kad cinakalcetas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius, bet jis, esant tokioms koncentracijoms, kokios būna kliniškai, nei slopina kitus CYP fermentus, įskaitant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ir CYP3A4, nei aktyvuoja CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4 fermentus.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams paskyrus 75 mg radioaktyvumu žymėtą dozę, cinakalcetas greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas oksidacijos būdu, po jos sekant konjugacijai. Radioaktyvumas daugiausiai buvo šalinamas išskiriant metabolitus per inkstus. Apytikriai 80% dozės rasta šlapime ir 15% išmatose.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Skiriant cinakalceto nuo 30 iki 180 mg dozes vieną kartą per parą, jo AUC ir C_{max} didėjimas yra tiesinis.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Netrukus po dozės pavartojimo pradeda mažėti PTH ir pasiekia žemiausią lygį praėjus maždaug 2 – 6 valandoms, kas atitinka cinakalceto C_{max} . Po to, mažėjant cinakalceto koncentracijai, didėja PTH iki 12 valandos po dozės pavartojimo. Toliau PTH slopinimas išlieka maždaug pastovus iki vieną kartą per parą dozavimo intervalo pabaigos. Cinakalceto klinikiniuose tyrimuose PTH lygis buvo matuojamas dozavimo intervalo pabaigoje.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Nėra kliniškai reikšmingų amžiaus sąlygotų cinakalceto farmakokinetikos skirtumų.

Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų nepakankamumas, taip pat tų, kuriems taikoma hemodializė ar peritoninė dializė, cinakalceto farmakokinetika yra panaši į sveikų savanorių.

Kepenų nepakankamumas

Nesunkus kepenų nepakankamumas reikšmingai neveikia cinakalceto farmakokinetikos. Lyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija normali, vidutinis cinakalceto AUC buvo maždaug 2 kartus didesnis sergančiųjų vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu ir maždaug 4 kartus – sergančiųjų sunkiu kepenų nepakankamumu. Vidutinis cinakalceto pusinės eliminacijos periodas pailgėja 33% ir 70% pacientams, kuriems atitinkamai yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų nepakankamumas. Cinakalceto jungimosi su baltymais neveikia sutrikusi kepenų funkcija. Dozė titruojama kiekvienam pacientui individualiai atsižvelgiant į saugumo ir efektyvumo rodiklius, todėl papildomai dozės koreguoti nereikia asmenims, kuriems yra kepenų sutrikimų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Lytis

Moterų cinakalceto klirensas gali būti mažesnis negu vyrų. Dozė yra titruojama kiekvienam pacientui, todėl pagal lytį papildomai dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Cinakalceto farmakokinetika buvo tirta vaikams nuo 3 iki 17 metų, kurie serga TIL ir kuriems taikoma dializė. Po vienkartinę ir kartotinių vieną kartą per parą per burną pavartotų cinakalceto dozių, cinakalceto koncentracija plazmoje (C_{max} ir AUC reikšmės normalizavus pagal dozę ir svorį) buvo panaši į tą, kuri buvo pastebėta tiriant suaugusius pacientus.

Atlikta populiacijos farmakokinetikos analizė siekiant įvertinti demografinių duomenų įtaką. Analizė parodė, kad amžius, lytis, rasė, kūno paviršiaus plotas ir kūno svoris cinakalceto farmakokinetikai reikšmingos įtakos neturi.

Rūkymas

Rūkančiųjų cinakalceto klirensas yra didesnis negu nerūkančiųjų, tikriausiai dėl CYP1A2 metabolizmo indukcijos. Jeigu pacientas nustoja ar pradeda rūkyti, cinakalceto koncentracija plazmoje gali kisti ir gali tekti koreguoti dozę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Cinakalcetas, kurio buvo skiriama 0,4 (pagal AUC) didžiausios žmogaus dozės antrinei HPT (180 mg per parą) gydyti, triušių teratogeniškai neveikė. Neteratogeninė dozė žiurkėms buvo 4,4 karto (pagal AUC) didesnė negu didžiausia dozė antrinei HPT gydyti. Vartojant iki 4 kartų didesnę dozę negu žmogaus 180 mg per parą dozė (nedidelės pacientų, gavusių 360 mg per parą dozę, dalies saugumo ribos būtų maždaug pusė aukščiau nurodytų dozių), poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Duodant didžiausias dozes, šiek tiek sumažėjo apvaisintų žiurkių kūno svoris bei jų suėdamo maisto kiekis. Kai buvo duodama dozė, sukelianti sunkią hipokalcemiją patelėms, stebėtas sumažėjęs vaisių svoris. Nustatyta, kad cinakalcetas praeina pro triušių placentos barjerą.

Cinakalcetas neveikė genotoksiškai ar kancerogeniškai. Pagal toksikologinių tyrimų duomenis saugumo ribos yra siauros dėl nuo dozės priklausomos hipokalcemijos, stebėtos tiriant gyvūnų modelius. Katarakta ir lęšiuko drumstis buvo pastebėti graužikų pakartotinės dozės toksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimuose, tačiau šios būklės nebuvo pastebėtos tiriant šunis ar beždžiones, taip pat klinikiniuose tyrimuose, kuriuose buvo stebimas ir kataraktos formavimasis. Žinoma, kad graužikams katarakta formuojasi dėl hipokalcemijos.

In vitro tyrimų metu nustatyta, kad, esant vienodoms eksperimento sąlygoms, IC_{50} vertės serotonino pernešėjai ir K_{ATP} kanalams buvo, atitinkamai, 7 ir 12 kartų didesnės už EC_{50} kalcio koncentracijai jautriems receptoriams vertę. Klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau negalima visiškai paneigti galimybės, kad cinakalcetas veikia šiuos antrinius taikinius.

Toksinio poveikio tyrimų su šunų jaunikliais metu nustatytas tremoras dėl sumažėjusios kalcio koncentracijos serume, vėmimas, sumažėjęs kūno svoris ir sulėtėjęs svorio augimas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, nedidelis kaulų densitometrinių parametrų sumažėjimas, grįžtamasis ilgųjų kaulų augimo plokštelių praplatėjimas ir histologiniai limfinio audinio pakitimai (tik krūtinės ertmėje, atsiradę dėl lėtinio vėmimo). Visi šie pakitimai nustatyti, kai sisteminė ekspozicija, remiantis AUC, buvo beveik lygiavertė susidarančiai ekspozicijai pacientų, gaunančių didžiausias dozes gydant antrinę HPT.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis koloidinis silicio oksidas
Povidonas
Krospovidonas (A tipo)
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas
Indigokarminas (E132)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Cinacalcet Viatris 30 mg, 60 mg ir 90 mg plėvele dengtos tabletės

PVC/PVdC/aluminio lizdinės plokštelės po 28 plėvele dengtas tabletes ir perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 28 x 1, 30 x 1 ir 84 x 1 tabletes.

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su užsukamuoju polipropileno (PP) dangteliu su sandarinimo įdėklų. Viena buteliuke yra 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugsėjo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

McDermott Laboratories Limited (kaip Gerard Laboratories)
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Airija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės
cinacalcetas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg cinacalceto (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
84 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cinacalcet Viartis 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės
cinacalcetas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ BUTELIUKO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės
cinacalcetas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg cinacalceto (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/15/1054/014

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cinacalcet Viartis 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės
cinacalcetas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg cinacalceto (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1054/014

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko ETIKETĖ su mėlynuoju langeliu – BE IŠORINĖS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės
cinakalcetas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/15/1054/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cinacalcet Viartis 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cinacalcet Viatris 60 mg plėvele dengtos tabletės
cinacalcetas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg cinacalceto (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
84 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/15/1054/005 (28 tabletės)
EU/1/15/1054/006 (28 x 1 tabtės)
EU/1/15/1054/007 (30 x 1 tablečių)
EU/1/15/1054/012 (84 x 1 tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cinacalcet Viartis 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cinacalcet Viatris 60 mg plėvele dengtos tabletės
cinacalcetas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cinacalcet Viatris 90 mg plėvele dengtos tabletės
cinacalcetas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg cinacalceto (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
84 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/15/1054/008 (28 tabletės)
EU/1/15/1054/009 (28 x1 tabletės)
EU/1/15/1054/010 (30 x 1 tablečių)
EU/1/15/1054/013 (84 x 1 tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cinacalcet Viartis 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cinacalcet Viatris 90 mg plėvele dengtos tabletės
cinakalcetas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: Informacija pacientui

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės

Cinacalcet Viatris 60 mg plėvele dengtos tabletės

Cinacalcet Viatris 90 mg plėvele dengtos tabletės

cinacalcetas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cinacalcet Viatris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cinacalcet Viatris
3. Kaip vartoti Cinacalcet Viatris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cinacalcet Viatris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cinacalcet Viatris ir kam jis vartojamas

Cinacalcet Viatris sudėtyje yra veikliosios medžiagos – cinacalceto, kuris padeda kontroliuoti paratiroidinio hormono (PTH), kalcio ir fosforo koncentraciją organizme. Šio preparato vartojama prieskydinėmis liaukomis vadinamo organo sutrikimams gydyti. Prieskydinės liaukos – tai keturios mažos kakle, šalia skydliaukės esančios liaukos, gaminančios paratiroidinį hormoną (PTH).

Cinacalcet Viatris vartojamas sugusiesiems:

- antrinei suaugusiųjų hiperparatirozei gydyti sunkia inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems reikalinga dializė, kad galima būtų išvalyti kraują nuo nereikalingų medžiagų.
- padidėjusiai kalcio koncentracijai kraujyje (hiperkalcemijai) mažinti prieskydinių liaukų vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams.
- padidėjusiai kalcio koncentracijai kraujyje (hiperkalcemijai) mažinti pirmine hiperparatiroze sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems negalima pašalinti prieskydinės liaukos.

Cinacalcet Viatris vartojama vaikams nuo 3 iki 18 metų:

- antrinei hiperparatirozei gydyti sunkia inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems reikalinga dializė, kad galima būtų išvalyti kraują nuo nereikalingų medžiagų ir kurių būklė nėra tinkamai kontroliuojama kitais gydymo būdais.

Pirminės ir antrinės hiperparatirozės metu prieskydinės liaukos gamina per daug PTH. „Pirminė“ reiškia, kad hiperparatirozės nesukelia jokia kita liga, o „antrinė“ reiškia, kad hiperparatirozę lemia kita būklė, pvz., inkstų liga. Dėl abiejų, pirminės ir antrinės hiperparatirozės kauluose gali mažėti kalcio kiekis, todėl gali skaudėti kaulus, jie gali lūžti, gali atsirasti kraujų ir širdies kraujagyslių sutrikimų, akmenų inkstuose, pasireikšti psichinė liga, ištikti koma.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cinacalcet Viatris

Cinacalcet Viatris vartoti negalima

- jeigu yra alergija cinakalcetui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu kalcio kiekis Jūsų kraujyje yra mažas. Jūsų gydytojas stebės kalcio kiekį kraujyje.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš vartojant Cinacalcet Viatris.

Prieš pradėdami vartoti Cinacalcet Viatris, pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra ar kada nors buvo:

- traukulių (priepuolių ar konvulsijų). Traukulių rizika yra didesnė pacientams, kuriems anksčiau jų yra buvę;
- kepenų sutrikimų;
- širdies nepakankamumas.

Cinacalcet Viatris mažina kalcio koncentraciją. Buvo pranešta apie gyvybei grėsmingus reiškinius ir mirčių atvejus, susijusius su maža kalcio koncentracija kraujyje (hipokalcemija) cinakalcetu gydomiems suaugusiems ir vaikams.

Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, kuris gali būti mažos kalcio koncentracijos požymis: raumenų spazmai, trūkčiojimas, mėšlungis, rankų, kojų pirštų, srities aplink burną tirpimas ar dilgčiojimas arba traukuliai, sumišimas ar sąmonės praradimas vartojant Cinacalcet Viatris.

Maža kalcio koncentracija gali turėti įtakos Jūsų širdies ritmui. Jei vartojant Cinacalcet Viatris jaučiate neįprastai greitą, mušantį širdies plakimą, turite širdies ritmo sutrikimų arba vartojate vaistus, galinčius sukelti širdies ritmo sutrikimus, pasakykite gydytojui.

Daugiau informacijos rasite 4 skyriuje.

Gydymo Cinacalcet Viatris metu pasakykite gydytojui:

- jei pradėsite ar metate rūkyti, nes tai gali įtakoti Cinacalcet Viatris poveikį.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 18 metų vaikams, sergantiems prieskydinių liaukų vėžiu arba pirmine hiperparatiroze, Cinacalcet Viatris vartoti negalima.

Jeigu gydoma antrinė hiperparatirozė, prieš pradedant gydymą Cinacalcet Viatris ir gydymo Cinacalcet Viatris metu gydytojas tirs ir stebės kalcio kiekį. Pasakykite gydytojui, jei pasireiškia bet kokie anksčiau aprašyti mažos kalcio koncentracijos simptomai.

Svarbu, kad vartotumėte tokią Cinacalcet Viatris dozę, kurią paskyrė gydytojas.

Pastaba:

Vaikams, kuriems reikia mažesnių nei 30 mg dozių ir kurie negali nuryti tablečių, gali būti kito stiprumo ir (arba) farmacinės formos vaistų, kurių sudėtyje yra cinakalceto.

Kiti vaistai ir Cinacalcet Viatris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, ypač etelkalcetido ar kitų vaistų, kurie mažina kalcio koncentraciją kraujyje, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Cinacalcet Viatris kartu su etelkalcetidu vartoti negalima.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau išvardytus vaistus.

Cinacalcet Viatris poveikį gali įtakoti šie vaistai:

- vaistai odos ir grybelinėms ligoms gydyti (ketokonazolas, itraconazolas ir vorikonazolas);
- vaistai bakterinėms ligoms gydyti (telitromicinas, rifampicinas ir ciprofloksacinas);

- vaistas ŽIV ligai ir AIDS gydyti (ritonaviras);
- vaistas depresijai gydyti (fluvoksaminas).

Cinacalcet Viatris gali įtakoti šių vaistų poveikį:

- vaistų depresijai gydyti (amitriptilino, dezipramino, nortriptilino ir klomipramino);
- vaisto kosuliui palengvinti (dekstrometorfano);
- vaistų sutrikusiam širdies ritmui gydyti (flekainido ir propafenono);
- vaisto didelio kraujospūdžio ligai gydyti (metoprololio).

Cinacalcet Viatris vartojimas su maistu ir gėrimais

Cinacalcet Viatris vartojamas valgant ar iš karto po valgio.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu Jūs esate nėščia ar planuojate pastoti, prieš vartojant bet kokius vaistus, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Cinacalceto poveikis nėščiosioms netirtas. Nėštumo atveju jūsų gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą, nes cinacalcetas gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Nežinoma, ar cinacalceto išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas aptars su Jumis, ar turite nutraukti kūdikio žindymą, ar Cinacalcet Viatris vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gauta pranešimų, kad pacientams vartojantiems cinacalcetą gali atsirasti galvos svaigimas ar traukuliai. Jei Jums pasireiškia šių šalutinių poveikių, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

3. Kaip vartoti Cinacalcet Viatris

Šį vaistinį preparatą visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas nurodys, kiek Cinacalcet Viatris vartoti.

Cinacalcet Viatris yra geriamasis vaistas, vartojamas valgant ar iš karto pavalgį. Nuryti visą tabletę, jos negalima kramtyti, traiškyti arba dalyti.

Gydymo metu gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad galėtų nustatyti, ar gerėja Jūsų būklė, ir prireikus koreguos dozę.

Jeigu Jūs gydomas nuo antrinės hiperparatirozės

Įprastinė pradinė Cinacalcet Viatris dozė suaugusiems yra 30 mg (viena tabletė) vieną kartą per parą.

Įprastinė pradinė Cinacalcet Viatris dozė vaikams nuo 3 iki 18 metų yra ne didesnė nei 0,20 mg/kg kūno svorio kiekvieną dieną.

Jeigu Jūs gydomas nuo prieskydinių liaukų vėžio ar pirminės hiperparatirozės

Įprastinė pradinė Cinacalcet Viatris dozė suaugusiems yra 30 mg (viena tabletė) du kartus per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Cinacalcet Viatris dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Cinacalcet Viatris negu reikėjo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Galimi perdozavimo požymiai: tirpimas arba dilgčiojimas apie burną, raumenų skausmas, mėšlungis arba traukuliai.

Pamiršus pavartoti Cinacalcet Viatris

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei pamiršote išgerti Cinacalcet Viatris dozę, kitą dozę gerkite įprastu laiku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaistinio preparato vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistinis preparatas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją:

- Jeigu Jums pasireiškė tirpimas ar dilgčiojimas apie burną, raumenų skausmas ar mėšlungis bei traukuliai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Tai gali būti per mažos kalcio koncentracijos kraujyje (hipokalcemijos) požymiai.
- Jei atsiranda veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės patinimas, kurie apsunkina rijimą arba kvėpavimą (angioneurozinė edema).

Kiti galimi šalutiniai poveikiai:

Labai dažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- pykinimas ir vėmimas. Šis šalutinis poveikis paprastai būna nesunkus ir trumpalaikis.

Dažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- galvos svaigimas,
- tirpimo ir dilgčiojimo pojūtis (parestezija),
- apetito netekimas (anoreksija) arba sumažėjimas,
- raumenų skausmas (mialgija),
- silpnumas (astenija),
- išbėrimas,
- sumažėjęs testosterono kiekis,
- didelis kalio kiekis kraujyje (hiperkalemija),
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas),
- galvos skausmas,
- traukuliai (traukuliai arba priepuoliai),
- žemas kraujospūdis (hipotenzija),
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija,
- pasunkėjęs kvėpavimas (dispėja),
- kosulys,
- virškinimo sutrikimas (dispepsija),
- viduriavimas,
- pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas,
- vidurių užkietėjimas,
- raumenų traukuliai,
- nugaros skausmas,
- mažas kalcio kiekis kraujyje (hipokalcemija).

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- dilgėlinė (urtikarija),
- veido, lūpų, burnos, liežuvio ar ryklės patinimas, galintis apsunkinti rijimą ar kvėpavimą (angioneurozinė edema),
- neįprastas greitas ar mušantis širdies plakimas, kuris gali būti susijęs su maža kalcio koncentracija Jūsų kraujyje (dėl hipokalcemijos pasireiškęs QT pailgėjimas ir skilvelinė aritmija).

Labai nedaugelio širdies nepakankamumu sergančių pacientų būklė po cinakalceto pavartojimo pasunkėjo ir (arba) sumažėjo kraujospūdis (pasireiškė hipotenzija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cinacalcet Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko etiketės ir ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cinacalcet Viatris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra cinakalcetas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg, 60 mg arba 90 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, povidonas, krosopovidonas, magnio stearatas.

Tablečių plėvelę sudaro hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, indigokarminas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172).

Cinacalcet Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra 10,0 mm x 6,4 mm dydžio, žalios, ovalios, abipus išgaubtos tabletės nuožulniais kraštais, kurių vienoje pusėje pažymėta M, o kitoje – CI30.

Cinacalcet Viatris 60 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra 12,5 mm x 8,0 mm dydžio, žalios, ovalios, abipus išgaubtos tabletės nuožulniais kraštais, kurių vienoje pusėje pažymėta M, o kitoje – CI60.

Cinacalcet Viatris 90 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra 14,3 mm x 9,0 mm dydžio, žalios, ovalios, abipus išgaubtos tabletės nuožulniais kraštais, kurių vienoje pusėje pažymėta M, o kitoje – CI90.

Cinacalcet Viatris 30 mg, 60 mg, 90 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 28 tabletes ir perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse po 28 x 1, 30 x 1 ir 84 x 1 tabletes.

Cinacalcet Viatris 30 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos plastikiniuose buteliukuose po 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Airija

Gamintojai

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

McDermott Laboratories Limited (kaip Gerard Laboratories)
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Airija

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.