

## **PRILOGA I**

### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Cinacalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete  
Cinacalcet Mylan 60 mg filmsko obložene tablete  
Cinacalcet Mylan 90 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Zdravilo Cinacalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg cinacalceta (v obliki cinacalcet klorida).

### Zdravilo Cinacalcet Mylan 60 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg cinacalceta (v obliki cinacalcet klorida).

### Zdravilo Cinacalcet Mylan 90 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg cinacalceta (v obliki cinacalcet klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

### Zdravilo Cinacalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete

Zelena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z zglajenim robom, dimenzij 10,0 mm x 6,4 mm z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "CI30" na drugi strani.

### Zdravilo Cinacalcet Mylan 60 mg filmsko obložene tablete

Zelena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z zglajenim robom, dimenzij 12,5 mm x 8,0 mm z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "CI60" na drugi strani.

### Zdravilo Cinacalcet Mylan 90 mg filmsko obložene tablete

Zelena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z zglajenim robom, dimenzij 14,3 mm x 9,0 mm z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "CI90" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Sekundarni hiperparatiroidizem

##### *Odrasli*

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma (HPT) pri odraslih bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ESRD) na vzdrževalnem dializnem zdravljenju.

### *Pediatrična populacija*

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma (HPT) pri otrocih, starih 3 leta ali več, s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju, ki sekundarnega HPT nimajo ustrezno urejenega z običajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Cinakalcet Mylan je mogoče uporabiti v terapevtski shemi, ki vključuje vezalce fosfatov in/ali sterole vitamina D, kot je primerno (glejte poglavje 5.1).

### Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem pri odraslih

Zmanjšanje hiperkalcemije pri odraslih bolnikih s:

- paratiroidnim karcinomom.
- primarnim hiperparatiroidizmom, pri katerih bi bila glede na koncentracijo kalcija v serumu indicirana paratiroidektomija (kot je opredeljeno v ustreznih smernicah za zdravljenje), a ta pri njih ni klinično primerna ali je kontraindicirana.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

#### Sekundarni hiperparatiroidizem:

##### *Odrasli in starejši (> 65 let)*

Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 30 mg enkrat na dan. Cinakalcet titrirajte na 2 do 4 tedne do največjega odmerka 180 mg enkrat na dan, tako da pri bolnikih na dializi dosežete ciljno koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH) med 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) izmerjeno s testom intaktnega PTH (iPTH). Med zadnjim odmerkom cinakalceta in meritvijo koncentracije PTH mora miniti vsaj 12 ur. Upoštevati je treba veljavne smernice za zdravljenje.

PTH je treba izmeriti od 1 do 4 tedne po začetku zdravljenja oz. prilagoditvi odmerka cinakalceta. Med vzdrževalnim zdravljenjem je treba PTH kontrolirati približno na 1-3 mesece. Za merjenje koncentracije PTH je mogoče uporabiti intaktni PTH (iPTH) ali biointaktni PTH (biPTH); zdravljenje s cinakalcetom ne spremeni razmerja med iPTH in biPTH.

##### *Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo kalcija v serumu*

Meriti in nadzirati je treba koncentracijo korigiranega kalcija v serumu, le-ta mora biti pred uporabo prvega odmerka cinakalceta na spodnji meji normalnega območja ali nad njo (glejte poglavje 4.4). Razpon normalne koncentracije kalcija se lahko razlikuje glede na metodo, ki jo uporablja vaš lokalni laboratorij.

Med titriranjem odmerka pogosto kontrolirajte koncentracijo kalcija v serumu; prav tako jo kontrolirajte v 1 tednu po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka cinakalceta. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba koncentracijo kalcija v serumu izmeriti približno enkrat na mesec. V primeru, da se koncentracija korigiranega kalcija v serumu zniža pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in/ali se pojavijo simptomi hipokalcemije, je priporočljivo sledeče ukrepanje:

<b>Koncentracija korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije</b>	<b>Priporočila</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali prisotnost kliničnih simptomov hipokalcemije	Za zvišanje kalcija v serumu je mogoče glede na klinično presojo uporabiti vezalce fosfatov, ki vsebujejo kalcij, sterole vitamina D in/ali prilagoditev koncentracije kalcija v dializni tekočini.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali persistentni simptomi	Zmanjšajte ali zadržite odmerek cinakalceta.

hipokalcemije kljub poskusom za zvišanje kalcija v serumu	
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali persistentni simptomi hipokalcemije, vitamina D pa ni mogoče zvišati	Odložite uporabo cinakalceta, dokler koncentracija kalcija v serumu ne doseže 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) in/ali dokler simptomi hipokalcemije ne izginejo. Zdravljenje je treba ponovno začeti z naslednjim najnižjim odmerkom cinakalceta.

#### *Pediatrična populacija*

Preden se uporabi prvi odmerek cinakalceta, mora biti koncentracija korigiranega kalcija v serumu v zgornjem razponu ali nad referenčnim intervalom, ki je specifičen za starost, ter skrbno nadzirana (glejte poglavje 4.4). Razpon normalnih vrednosti kalcija se razlikuje glede na metodo, ki jo uporablja vaš lokalni laboratorij, in glede na bolnikovo/otrokovo starost.

Priporočeni začetni odmerek za otroke v starosti od ≥ 3 let do < 18 let je ≤ 0,20 mg/kg enkrat na dan na podlagi bolnikove puste telesne mase (glejte preglednico 1).

Odmerek je mogoče povečati, da bi dosegli želeno ciljno območje iPTH. Odmerek je treba povečevati zaporedno po razpoložljivih ravneh odmerka (glejte preglednico 1) in ne pogosteje kot na vsake 4 tedne. Odmerek je mogoče povečati do največjega odmerka 2,5 mg/kg/dan in celotni dnevni odmerek ne sme preseči 180 mg.

#### **Preglednica 1: Dnevni odmerek zdravila Cinacalcet Mylan pri pediatričnih bolnikih**

<b>Bolnikova pusta telesna masa (kg)</b>	<b>Začetni odmerek (mg)</b>	<b>Zaporedne ravni odmerka, ki so na voljo (mg)</b>
od 10 do < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 in 15
≥ 12,5 do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 in 30
≥ 25 do < 36	5	5; 10; 15; 30 in 60
≥ 36 do < 50		5; 10; 15; 30; 60 in 90
≥ 50 do < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 in 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 in 180

Otroci, ki potrebujejo odmerke, manjše od 30 mg, ali ki ne morejo pogoltniti tablet, morajo uporabiti druge ustreznejše farmacevtske oblike zdravil s cinakalcetom.

#### *Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo PTH*

Med odmerjanjem cinakalceta in meritvijo koncentracije PTH mora miniti vsaj 12 ur, iPTH pa je treba izmeriti od 1 do 4 tedne po uvedbi ali prilagoditvi odmerka cinakalceta.

Odmerek je treba glede na iPTH prilagoditi takole:

- Če je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) in ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), zmanjšajte odmerek cinakalceta na naslednji nižji odmerek.
- Če je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), prenehajte zdravljenje s cinakalcetom; zdravljenje s cinakalcetom znova začnite z naslednjim nižjim odmerkom, ko je iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Če je prekinitev zdravljenja s cinakalcetom trajala več kot 14 dni, zdravljenje znova začnite s priporočenim začetnim odmerkom.

#### *Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo kalcija v serumu*

Kalcij v serumu je treba izmeriti v obdobju 1 tedna po začetku zdravljenja oz. po prilagoditvi odmerka cinakalceta.

Ko je vzdrževalni odmerek določen, je koncentracijo kalcija v serumu priporočljivo meriti vsak teden. Koncentracijo kalcija v serumu je treba pri pediatričnih bolnikih vzdrževati v normalnem območju. Če

se koncentracija kalcija v serumu zniža pod normalno območje, ali če se pojavijo simptomi hipokalcemije, je treba uporabiti ustrezno prilagoditev odmerka, kot prikazuje preglednica 2 spodaj:

**Preglednica 2: Prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih, starih od  $\geq 3$  let do  $< 18$  let**

Vrednost korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije	Priporočila za odmerjanje
Korigirani kalcij v serumu je na spodnji meji za starost normalnega območja ali pod njo <u>ali</u> če se pojavijo simptomi hipokalcemije, ne glede na koncentracijo kalcija	Prenehajte zdravljenje s cinakalcetom.*  Uporabite dodatke kalcija, vezalce fosfatov, ki vsebujejo kalcij, in/ali sterole vitamina D, kot je klinično indicirano.
Korigirani celotni kalcij v serumu je nad spodnjo mejo za starost normalnega območja <u>in</u> simptomi hipokalcemije so izginili	Znova začnite zdravljenje z naslednjim nižjim odmerkom. Če je prekinitivno zdravljenje s cinakalcetom trajala več kot 14 dni, zdravljenje znova začnite s priporočenim začetnim odmerkom.  Če je bolnik pred prekinitvijo zdravljenja prejemal najmanjši odmerek (1 mg/dan), zdravljenje znova začnite s tem odmerkom (1 mg/dan).

\*V primeru prenehanja uporaba zdravila je treba korigirani kalcij v serumu izmeriti v 5 do 7 dneh.

Varnost in učinkovitost zdravila Cinakalcet Mylan za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri otrocih, mlajših od 3 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Prehod z etelkalcetida na zdravilo Cinakalcet Mylan

Prehoda z etelkalcetida na zdravilo Cinakalcet Mylan in ustreznega obdobja izpiranja pri bolnikih niso raziskali. Pri bolnikih, ki so se prenehali zdraviti z etelkalcetidom, se zdravila Cinakalcet Mylan ne sme uvesti tako dolgo, dokler niso opravljeni vsaj trije nadaljnji postopki hemodialize. Takrat je treba izmeriti koncentracijo kalcija v serumu. Pred uvedbo zdravila Cinakalcet Mylan se prepričajte, da je koncentracija kalcija v serumu v normalnem območju (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem:

##### *Odrasli in starejši (> 65 let)*

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cinakalcet Mylan za odrasle je 30 mg dvakrat na dan. Odmerjanje cinakalceta je treba titrirati na 2 do 4 tedne z zaporednimi odmerki 30 mg dvakrat na dan, 60 mg dvakrat na dan, 90 mg dvakrat na dan in 90 mg trikrat ali štirikrat na dan, kot je potrebno za znižanje koncentracije kalcija v serumu na zgornjo mejo normalnega območja ali pod njo. Največji odmerek, uporabljen v kliničnih preskušanjih, je bil 90 mg štirikrat na dan.

Kalcij v serumu je treba izmeriti v roku 1 tedna po začetku zdravljenja oz. prilagoditvi odmerka cinakalceta. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba kalcij v serumu meriti na 2 do 3 mesece. Po titriranju do največjega odmerka cinakalceta kalcij v serumu redno kontrolirajte; če zdravilo ne ohranja klinično pomembnega znižanja kalcija v serumu, pride v poštev prenehanje zdravljenja s cinakalcetom (glejte poglavje 5.1).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost cinakalceta za zdravljenje paratiroidnega karcinoma in primarnega hiperparatiroidizma pri otrocih nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Okvara jeter

Začetnega odmerka ni treba spremeniti. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je treba cinakalcet uporabljati previdno, zdravljenje pa je treba med titriranjem odmerka in nadaljevanjem zdravljenja natančno nadzirati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete je treba vzeti cele in se jih ne sme zgristi, zdrobiti ali deliti.

Zdravilo Cinakalcet Mylan je priporočljivo vzeti s hrano ali kmalu po jedi, kajti študije so pokazale, da je biološka uporabnost cinakalceta večja, če ga vzamemo skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hipokalcemija (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Kalcij v serumu

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom, so bili opisani živlensko ogrožajoči dogodki in smrtni izidi, povezani s hipokalcemijo. Med znaki hipokalcemije so lahko parestezije, mialgije, krči, tetanija in konvulzije. Znižanja kalcija v serumu lahko tudi podaljšajo interval QT, to pa lahko povzroči ventrikularno aritmijo zaradi hipokalcemije. Pri bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom, so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularni aritmiji (glejte poglavje 4.8). Potrebna je previdnost pri bolnikih, ki imajo druge dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so bolniki z znanim prirojenim sindromom dolgega intervala QT ali bolniki, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT.

Ker cinakalcet znižuje kalcij v serumu, je treba bolnike natančno nadzirati glede hipokalcemije (glejte poglavje 4.2). Kalcij v serumu je treba izmeriti v 1 tednu po začetku zdravljenja ali prilagoditvi odmerka cinakalceta.

#### *Odrasli*

Zdravljenja s cinakalcetom se ne sme začeti pri bolnikih, ki imajo kalcij v serumu (korigiran za albumin) pod spodnjo mejo normalnega območja.

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki so se zdravili z dializo in so prejemali cinakalcet, je imelo približno 30 % bolnikov vsaj eno vrednost kalcija v serumu manj kot 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Cinakalcet Mylan se sme uvesti za zdravljenje sekundarnega HPT pri otrocih, starih  $\geq 3$  let, s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju, ki sekundarnega HPT nimajo ustrezno urejenega z običajnim zdravljenjem, le, če imajo kalcij v serumu v zgornjem razponu ali nad referenčnim intervalom, ki je specifičen za starost.

Med zdravljenjem s cinakalcetom natančno kontrolirajte koncentracijo kalcija v serumu (glejte poglavje 4.2) in bolnikovo komplanco. Če sumite, da komplanca ni ustrezna, ne uvajajte zdravljenja s cinakalcetom in ne večajte odmerka.

Pred uvedbo cinakalceta in med zdravljenjem upoštevajte tveganja in koristi zdravljenja ter bolnikovo zmožnost za upoštevanje priporočil glede nadzora in obvladovanja tveganja za hipokalcemijo.

Pediatrične bolnike in/ali osebe, ki zanje skrbijo, seznanite s simptomi hipokalcemije in s pomembnostjo upoštevanja navodil glede kontrol kalcija v serumu, glede odmerjanja zdravila in glede načina njegove uporabe.

### Bolniki s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo

Cinakalcet ni indiciran za bolnike s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo. V raziskovalnih študijah se je pokazalo, da je pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo, prejemajo pa cinakalcet, tveganje za hipokalcemijo (koncentracije kalcija v serumu < 84 mg/l [2,1 mmol/l]) večje v primerjavi z bolniki s kronično boleznijo ledvic, ki se zdravijo z dializo in prejemajo cinakalcet. Vzrok bi lahko bile nižje izhodiščne koncentracije kalcija v serumu in/ali preostalo delovanje ledvic.

### Konvulzije

Pri bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom, so poročali o primerih konvulzij (glejte poglavje 4.8). Prag za konvulzije se zniža s pomembnim znižanjem koncentracije kalcija v serumu. Zato je treba bolnikom, ki prejemajo cinakalcet, natančno kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu, to pa še posebej velja za bolnike z anamnezo konvulzivnih motenj.

### Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščanja

Poročali so o hipotenziji in/ali poslabšanju srčnega popuščanja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca. Pri teh primerih vzročne povezave s cinakalcetom ni bilo mogoče popolnoma izključiti, povzročal bi jih lahko preko znižanih koncentracij kalcija v serumu (glejte poglavje 4.8).

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Cinakalcet je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo kakšna druga zdravila, ki znižujejo kalcij v serumu. Natančno kontrolirajte kalcij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki prejemajo cinakalcet, ne smejo dobiti etelkalcetida. Sočasna uporaba lahko povzroči hudo hipokalcemijo.

### Splošno

Adinamična bolezen kosti se lahko pojavi, če je koncentracija PTH kronično zavrta pod približno 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (merjeno s testom iPTH). Če se pri bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom, koncentracija PTH zniža pod priporočeno ciljno območje, zmanjšajte odmerek zdravila cinakalcet in/ali sterolov vitamina D ali prekinite terapijo.

### Koncentracija testosterona

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic je koncentracija testosterona pogosto pod normalnim območjem. V klinični študiji odraslih bolnikov s končno odpovedjo ledvic na dializi se je koncentracija prostega testosterona po 6 mesecih zdravljenja s cinakalcetom znižala za mediano 31,3 %, po 6 mesecih uporabe placeba pa za mediano 16,3 %. Odprto podaljšanje te študije med 3-letnim obdobjem ni pokazalo dodatnega znižanja koncentracije prostega in celotnega testosterona pri bolnikih, ki so dobivali cinakalcet. Klinični pomen teh znižanj testosterona v serumu ni znan.

### Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (razvrstitev po Child-Pughu) obstaja možnost za 2- do 4-kratno zvišanje koncentracije cinakalceta v plazmi. Zato je treba cinakalcet pri teh bolnikih uporabljati previdno, zdravljenje pa natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Zdravila, ki zmanjšajo koncentracijo kalcija

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki zmanjšujejo koncentracijo kalcija v serumu, in cinakalceta lahko poveča tveganje za hipokalcemijo (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki prejemajo cinakalcet, ne smejo dobiti etelkalcetida (glejte poglavje 4.4).

#### Vpliv drugih zdravil na cinakalcet

Cinakalcet se deloma presnovi z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola (močnega zaviralca CYP3A4) dvakrat na dan je povzročila približno 2-kraten porast koncentracije cinakalceta. Če bolnik, ki dobiva cinakalcet, začne ali preneha uporabljati terapijo z močnim zaviralcem tega encima (npr. ketokonazolom, itraconazolom, telitromicinom, vorikonazolom, ritonavirjem) ali njegovim induktorjem (npr. rifampicinom), je lahko potrebna prilagoditev odmerka cinakalceta.

Podatki *in vitro* kažejo, da se cinakalcet deloma presnavlja s CYP1A2. Kajenje inducira CYP1A2; očistek cinakalceta pri kadilcih je za 36 - 38 % večji kot pri nekadilcih. Učinek zaviralcev CYP1A2 (npr. fluvoksamina, ciprofloksacina) na koncentracijo cinakalceta v plazmi ni raziskan. Prilagoditve odmerka so lahko potrebne, če bolnik začne kaditi ali opusti kajenje; enako velja po uvedbi ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP1A2.

#### Kalcijev karbonat

Sočasna uporaba kalcijevega karbonata (posamičen 1500 mg odmerek) ni spremenila farmakokinetike cinakalceta.

#### Sevelamer

Sočasna uporaba sevelamera (2400 mg trikrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko cinakalceta.

#### Pantoprazol

Sočasna uporaba pantoprazola (80 mg na dan) ni spremenila farmakokinetike cinakalceta.

#### Vpliv cinakalceta na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom P450 2D6 (CYP2D6): cinakalcet je močan zaviralec CYP2D6. Če bolnik dobiva cinakalcet sočasno z individualno titriranimi učinkovinami, ki imajo ozek terapevtski indeks in se pretežno presnavljajo s CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin), je lahko potrebna prilagoditev odmerka sočasno uporabljenih zdravil.

#### Dezipramin

Sočasna uporaba 90 mg cinakalceta enkrat na dan in 50 mg dezipramina (tricikličnega antidepresiva, ki se primarno presnavlja s CYP2D6) je pri izrazitih presnavljalcih s CYP2D6 izpostavljenost dezipraminu povečala značilno, in sicer za 3,6-krat (90 % IZ: 3,0, 4,4).

#### Dekstrometorfan

Večkratni odmerki 50 mg cinakalceta so pri izrazitih presnavljalcih s CYP2D6 povečali AUC 30 mg dekstrometorfana (ki se primarno presnavlja s CYP2D6) za 11-krat.

#### Varfarin

Večkratni peroralni odmerki cinakalceta niso vplivali na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina (merjeno s protrombinskim časom in faktorjem strjevanja VII).



Dejstvo, da cinakalcet ne vpliva na farmakokinetiko R- in S-varfarina in da večkratno odmerjanje pri bolnikih ne povzroči avtoindukcije, kaže, da cinakalcet pri človeku ne inducira CYP3A4, CYP1A2 ali CYP2C9.

#### Midazolam

Sočasna uporaba cinakalceta (90 mg) s peroralnim midazolamom (2 mg), ki je substrat CYP3A4 in CYP3A5, ni spremenila farmakokinetike midazolama. Ti podatki nakazujejo, da naj cinakalcet ne bi vplival na farmakokinetiko tistih skupin zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 in CYP3A5, kot so nekateri imunosupresivi, vključno s ciklosporinom in takrolimusom.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi cinakalceta pri nosečnicah ni kliničnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, porod ali postnatalni razvoj. V študijah na bregih podganah in kunkah niso opazili embrionalnih/fetalnih toksičnih učinkov, razen zmanjšane telesne mase plodov pri podganah ob odmerkih, ki so jih spremljali toksični učinki pri samicah-materah (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Cinakalcet Mylan naj bi med nosečnostjo uporabljati le, če možne koristi odtehtajo potencialno tveganje za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se cinakalcet pri človeku izloča v materino mleko. V mleko doječih podgan se cinakalcet izloča z velikim razmerjem med mlekom in plazmo. Po natančni oceni koristi in tveganj se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Mylan.

#### Plodnost

Kliničnih podatkov v zvezi z učinkom cinakalceta na plodnost ni. Pri študijah na živalih učinkov na plodnost ni bilo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Cinakalcet ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj so bolniki, ki so jemali to zdravilo, poročali o omotici in konvulzijah (glejte poglavje 4.4).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

#### *Sekundarni hiperparatiroidizem, paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem*

Na osnovi razpoložljivih podatkov o bolnikih, ki so cinakalcet prejeli v študijah, nadzorovanih s placebom, in študijah z enim krakom, sta bila najpogosteje poročana neželena učinka navzea in bruhanje. Pri večini bolnikov sta bila navzea in bruhanje blaga do zmerna huda in prehodne narave. Navzea in bruhanje sta bila glavna razloga za prenehanje zdravljenja, ki je bilo posledica neželenih učinkov.

#### Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki jih je na podlagi ocene najboljših dokazov o vzročnosti vsaj možno pripisati zdravljenju s cinakalcetom iz študij, nadzorovanih s placebom, in študij z enim krakom, so navedeni spodaj ob upoštevanju sledečega dogovora: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

občasni; ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

### Pogostnosti neželenih učinkov iz nadzorovanih kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne reakcije*	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija zmanjšanje apetita	
Bolezni živčevja		konvulzije <sup>†</sup> omotica parestezija glavobol	
Srčne bolezni			poslabšanje srčnega popuščanja* <sup>†</sup> podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije* <sup>†</sup>
Žilne bolezni		hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		okužba zgornjih dihal dispneja kašelj	
Bolezni prebavil	navzea bruhanje	dispepsija driska bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha zaprtost	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija spazmi mišic bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija	
Preiskave		hipokalcemija <sup>†</sup> hiperkaliemija znižane koncentracije testosterona <sup>†</sup>	

\* glejte podpoglavje opis izbranih neželenih učinkov

† glejte poglavje 4.4

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Preobčutljivostne reakcije

Med uporabo cinakalceta v obdobju trženja zdravila so bile ugotovljene preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom in urtikarijo. Pogostnosti posameznih prednostnih izrazov, vključno z angioedemom in urtikarijo, iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

##### Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščanja

Med varnostnim spremljanjem v obdobju trženja zdravila so bila pri bolnikih, ki so imeli okvarjeno delovanje srca in so se zdravili s cinakalcetom, poročila o idiosinkratičnih primerih hipotenzije in/ali poslabšanja srčnega popuščanja. Njune pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

##### Podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije

Med uporabo cinakalceta v obdobju trženja zdravila sta bili ugotovljeni podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalciemije; njihove pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Varnost cinakalceta za zdravljenje sekundarnega HPT pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializnem zdravljenju so ocenili v dveh randomiziranih kontroliranih študijah in v eni študiji z eno samo skupino (glejte poglavje 5.1). Med vsemi pediatričnimi preiskovanci, ki so bili izpostavljeni cinakalcetu v kliničnih študijah, se je pri 19 (24,1 %; 64,5 na 100 preiskovanec-let) kot neželeni učinek vsaj enkrat pojavila hipokalciemija. Pri bolniku s hudo hipokalciemijo v pediatričnem kliničnem preskušanju so poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Cinacalcet Mylan naj bi pri pediatričnih bolnikih uporabljali le, če možne koristi upravičujejo možno tveganje.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Z dializo zdravljeni bolniki so dobivali odmerke, titrirane do 300 mg enkrat na dan, brez neželenih učinkov. V klinični študiji so pri pediatričnem bolniku, zdravljenem z dializo, predpisali dnevni odmerek 3,9 mg/kg, ki je nato doživel blago bolečino v želodcu, navzeo in bruhanje.

Prevelik odmerek cinakalceta lahko povzroči hipokalciemijo. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov hipokalciemije, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Cinacalcet je močno vezan na beljakovine, zato hemodializa za zdravljenje prevelikega odmerka ni učinkovita.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za uravnavanje homeostaze kalcija; paratiroideo zavirajoče učinkovine, oznaka ATC: H05BX01.

### Mehanizem delovanja

Glavni regulator izločanja PTH so receptorji, ki zaznavajo kalcij, na površini glavnih celic občitnic. Cinacalcet je kalcimimetično zdravilo, ki neposredno zniža koncentracijo PTH tako, da poveča občutljivost teh receptorjev na zunajcelični kalcij. Znižanje PTH spremlja sočasno znižanje koncentracije kalcija v serumu.

Znižanje koncentracije PTH korelira s koncentracijo cinakalceta.

Ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, ostane koncentracija kalcija v serumu med odmernim intervalom stalna.

### Sekundarni hiperparatiroidizem

#### *Odrasli*

Pri dializnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic in neobvladanim sekundarnim hiperparatiroidizmom (N = 1.136) so opravili tri 6-mesečne, dvojno slepe, s placebom nadzorovane klinične študije. Demografske in izhodiščne značilnosti so bile reprezentativne za populacijo dializnih bolnikov s sekundarnim hiperparatiroidizmom. Povprečna izhodiščna koncentracija iPTH za vse 3 študije je bila v skupinah s cinakalcetom 733 pg/ml (77,8 pmol/l) in v skupinah s placebom 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66 % bolnikov je ob vključitvi v študijo dobivalo sterole vitamina D, > 90 % pa jih je dobivalo vezalce fosfatov. Pri prejemnikih cinakalceta so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in standardno oskrbo, ugotovili značilno znižanje iPTH, zmnožka kalcija in fosforja v serumu (Ca x P) ter kalcija in fosforja. Rezultati vseh 3 študij so se skladali. V posameznih študijah je primarni cilj (delež bolnikov z iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) doseglo 41 %, 46 % oz. 35 % bolnikov, ki so dobivali cinakalcet, in 4 %, 7 % oz. 6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Približno 60 % s cinakalcetom zdravljenih bolnikov je doseglo ≥ 30 % znižanje koncentracije iPTH; tak učinek je bil dosleden prek spektra različnih izhodiščnih koncentracij iPTH. Povprečno znižanje serumskega Ca x P je bilo 14 %, kalcija 7 % in fosforja 8 %.

Znižanje iPTH in Ca x P se je ohranilo do 12 mesecev zdravljenja. Cinakalcet je znižal ravni iPTH, Ca x P, kalcij in fosfor ne glede na izhodiščno raven iPTH ali Ca x P, način dialize (peritonealna dializa ali hemodializa), trajanje dialize in uporabo ali neuporabo sterolov vitamina D.

Znižanje iPTH je bilo povezano z neznačilnimi znižanji označevalcev presnove kosti (za kosti specifične alkalne fosfataze, N-telopeptida, kostne premene in fibroze kosti). V post-hoc analizah kumulativnih podatkov iz 6- in 12-mesečnih kliničnih študij so bile Kaplan-Meierjeve ocene za zlome kosti in paratiroidektomije v skupini s cinakalcetom nižje kot v kontrolni skupini.

Podatki raziskovalnih študij pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic in sekundarnim hiperparatiroidizmom brez dializnega zdravljenja kažejo, da cinakalcet zniža koncentracijo PTH v podobni meri kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic in sekundarnim hiperparatiroidizmom, ki so na dializi. Vendar učinkovitost, varnost, optimalni odmerki in terapevtski cilji za zdravljenje predializnih bolnikov z ledvično odpovedjo niso ugotovljeni. Te študije kažejo, da je tveganje za hipokalcemijo večje pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki niso na dializi in prejemajo cinakalcet, kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so na dializi in prejemajo cinakalcet. Vzrok bi lahko bile nižje izhodiščne koncentracije kalcija v serumu in/ali preostalo delovanje ledvic.

Študija EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) je bila randomizirana, dvojno slepa klinična študija, v kateri so ocenjevali cinakalcet v primerjavi s placebom za zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov in za kardiovaskularne dogodke pri 3.883 bolnikih s sekundarnim hiperparatiroidizmom in kronično boleznijo ledvic, ki so na dializi. Študija ni dosegla primarnega cilja in sicer dokazanega zmanjšanja tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov ali kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom, hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris, srčnim popuščanjem ali perifernim žilnim dogodkom (razmerje ogroženosti 0,93, 95 % interval zaupanja: 0,85, 1,02, p = 0,112). Po korekciji za izhodiščne značilnosti v sekundarni analizi je bilo razmerje ogroženosti za primarni sestavljeni opazovani dogodek 0,88, 95 % interval zaupanja: 0,79, 0,97.

#### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost in varnost cinakalceta za zdravljenje sekundarnega HPT pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializnem zdravljenju so ocenili v dveh randomiziranih kontroliranih študijah in v eni študiji z eno samo skupino.

Študija 1 je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, v kateri so 43 bolnikov, starih od 6 do < 18 let, randomizirali na prejetje bodisi cinakalceta (n = 22) bodisi placeba (n = 21). Študija je obsegala 24-tedensko obdobje titriranja odmerka, ki sta mu sledila 6-tedenska faza ocenjevanja učinka (EAP – *Efficacy Assessment Phase*) in 30 tedensko podaljšanje z načrtom odprtega zdravljenja. Povprečna izhodiščna starost je bila 13 let (razpon: od 6 do 18 let). Večina bolnikov (91 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D. Povprečna (standardni odklon) izhodiščna koncentracija iPTH je bila 757,1 (440,1) pg/ml v skupini s cinakalcetom in 795,8 (537,9) pg/ml v skupini s placebom. Povprečna (standardni odklon) korigirana koncentracija celokupnega kalcija v serumu je

bila izhodiščno 9,9 (0,5) mg/dl v skupini s cinakalcetom in 9,9 (0,6) mg/dl v skupini s placebom. Povprečni največji dnevni odmerek cinakalceta je bil 1,0 mg/kg/dan.

Odstotek bolnikov, ki so dosegli primarni cilj študije ( $\geq 30\%$  znižanje povprečnega iPTH v plazmi v primerjavi z izhodiščem med EAP; 25. do 30. teden), je bil 55 % v skupini s cinakalcetom in 19,0 % v skupini s placebom ( $p = 0,02$ ). Povprečna koncentracija kalcija v serumu je bila med EAP v skupini s cinakalcetom v normalnem območju. To študijo so predčasno končali zaradi smrtnega primera zaradi hude hipokalcemije v skupini s cinakalcetom (glejte poglavje 4.8).

Študija 2 je bila študija z načrtom odprtega zdravljenja, v kateri so 55 bolnikov, starih od 6 do  $< 18$  let (povprečno 13 let), randomizirali bodisi na prejetje cinakalceta poleg običajnega zdravljenja (SOC – *Standard of Care*,  $n = 27$ ) bodisi le na SOC ( $n = 28$ ). Večina bolnikov (75 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D. Povprečna (standardni odklon) izhodiščna koncentracija iPTH je bila 946 (635) pg/ml v skupini s cinakalcetom + SOC in 1.228 (732) pg/ml v skupini s SOC. Povprečna (standardni odklon) korigirana koncentracija celokupnega kalcija v serumu je bila izhodiščno 9,8 (0,6) mg/dl v skupini s cinakalcetom + SOC in 9,8 (0,6) mg/dl v skupini s SOC. 25 preiskovancev je prejelo vsaj en odmerek cinakalceta in povprečni največji dnevni odmerek cinakalceta je bil 0,55 mg/kg/dan. Študija ni dosegla primarnega cilja študije ( $\geq 30\%$  znižanje povprečnega iPTH v plazmi v primerjavi z izhodiščem med EAP; 17. do 20. teden). Znižanje povprečnega iPTH v plazmi med EAP za  $\geq 30\%$  v primerjavi z izhodiščem je doseglo 22 % bolnikov v skupini s cinakalcetom + SOC in 32 % bolnikov v skupini s SOC.

Študija 3 je bila 26-tedenska študija varnosti z načrtom odprtega zdravljenja in eno samo skupino bolnikov, starih od 8 mesecev do  $< 6$  let (povprečna starost: 3 leta). V študijo niso bili vključeni bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, ki podaljšajo korigirani interval QT. Povprečna izhodiščna pusta telesna masa je bila 12 kg. Začetni odmerek cinakalceta je bil 0,20 mg/kg. Večina bolnikov (89 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D.

Sedemnajst bolnikov je dobilo vsaj en odmerek cinakalceta in 11 bolnikov je dokončalo vsaj 12 tednov zdravljenja. Nobeden v starosti od 2 do 5 let ni imel korigiranega kalcija v serumu  $< 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l). Koncentracija iPTH se je v primerjavi z izhodiščem znižala za  $\geq 30\%$  pri 71 % (12 od 17) bolnikov v študiji.

#### Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

V eni študiji je 46 odraslih bolnikov (29 s paratiroidnim karcinomom in 17 s primarnim hiperparatiroidizmom in hudo hiperkalcemijo, pri katerih paratiroidektomija ni bila uspešna ali je bila kontraindicirana) dobivalo cinakalcet do 3 let (povprečje pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom je bilo 328 dni, pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa 347 dni). Cinakalcet so dobivali v odmerkih od 30 mg dvakrat na dan do 90 mg štirikrat na dan. Primarni cilj študije je bilo znižanje kalcija v serumu za  $\geq 1,0$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom se je povprečna koncentracija kalcija v serumu znižala s 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (s 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa se je koncentracija kalcija v serumu znižala z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (s 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). Osemnajstim (18) od 29 bolnikov (62 %) s paratiroidnim karcinomom in 15 od 17 preiskovancev (88 %) s primarnim hiperparatiroidizmom se je kalcij v serumu znižal za  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

V 28-tedensko, s placebom nadzorovano študijo, je bilo vključenih 67 odraslih bolnikov s primarnim hiperparatiroidizmom, ki so izpolnjevali merila za paratiroidektomijo na podlagi korigiranega celotnega kalcija v serumu ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l), toda  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l), a jim ni bilo mogoče narediti paratiroidektomije. Cinakalcet so jim uvedli v odmerku 30 mg dvakrat na dan, nato pa so odmere prilagajali, da so vzdrževali korigirano celotno koncentracijo kalcija v normalnem območju. V primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je signifikantno večji delež bolnikov, ki so prejeli cinakalcet, dosegel povprečno korigirano celotno koncentracijo kalcija v serumu  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) in  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) znižanje od povprečne korigirane celotne koncentracije kalcija v serumu v primerjavi z izhodiščem (75,8 % v primerjavi z 0 % in 84,8 % v primerjavi s 5,9 %).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Cinakalcet doseže največjo koncentracijo v plazmi v približno 2 do 6 urah po peroralni uporabi cinakalceta.

Na podlagi primerjav med študijami ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost cinakalceta pri preiskovancih na tešče okrog 20 – 25 %. Zaužitje cinakalceta s hrano poveča biološko uporabnost cinakalceta za približno 50 – 80 %. Zvišanje koncentracije cinakalceta v plazmi je podobno, ne glede na vsebnost maščob v obroku.

V odmerkih nad 200 mg se absorpcija zasiti, verjetno zaradi slabe topnosti.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je velik (približno 1000 litrov), kar kaže na obširno porazdelitev. Cinakalcet je približno 97 % vezan na beljakovine v plazmi in se minimalno porazdeli v eritrocite.

Po absorpciji je upadanje koncentracije cinakalceta dvofazno, z uvodnim razpolovnim časom približno 6 ur in končnim razpolovnim časom od 30 do 40 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja cinakalceta je doseženo v 7 dneh ob minimalnem kopičenju. Farmakokinetika cinakalceta se s časom ne spreminja.

### Biotransformacija

Presnova cinakalceta poteka z več encimi, pretežno s CYP3A4 in CYP1A2 (prispevek CYP1A2 klinično ni opredeljen). Glavni presnovki v obtoku so neaktivni. Na podlagi podatkov *in vitro* cinakalcet močno zavira CYP2D6, a v klinično doseženih koncentracijah ne zavira drugih encimov CYP, vključno s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 in ne inducira CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

### Izločanje

Po aplikaciji 75 mg radioaktivno označenega odmerka zdravim prostovoljcem se je cinakalcet hitro in izdatno presnovil z oksidacijo, ki ji je sledila konjugacija. Glavna pot izločanja radioaktivnosti je bilo izločanje presnovkov skozi ledvice. Približno 80 % odmerka se je pojavilo v urinu in 15 % v blatu.

### Linearnost/nelinearnost

V razponu odmerkov od 30 do 180 mg enkrat na dan se AUC in  $C_{max}$  cinakalceta povečujeta približno linearno.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Kmalu po uporabi zdravila začne koncentracija PTH upadati in doseže najnižjo točko približno 2 do 6 ur po odmerku, kar ustreza  $C_{max}$  cinakalceta. Ko začne koncentracija cinakalceta upadati, se koncentracija PTH zvišuje do 12 ur po odmerku zdravila, nato ostane supresija PTH približno stalna do konca odmernega intervala enkrat na dan. Koncentracijo PTH so v kliničnih preskušanjih cinakalceta merili na koncu odmernega intervala.

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši

V farmakokinetiki cinakalceta ni klinično pomembnih razlik glede na starost.

### Insuficienca ledvic

Farmakokinetični profil cinakalceta pri bolnikih z blago, zmerno in hudo insuficienco ledvic ter pri bolnikih na hemodializi ali peritonealni dializi je primerljiv kot pri zdravih prostovoljcih.

### Insuficienca jeter

Blaga okvara jeter ni pomembneje vplivala na farmakokinetiko cinakalceta. V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter je povprečna AUC cinakalceta pri preiskovancih z zmerno okvaro približno 2-krat večja, pri preiskovancih s hudo okvaro pa približno 4-krat večja. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je povprečni razpolovni čas cinakalceta podaljšan za 33 % in pri bolnikih s hudo okvaro jeter za 70 %. Okvarjeno delovanje jeter ne vpliva na vezavo cinakalceta na beljakovine. Ker so odmerki titrirani za vsakega bolnika posebej glede na parameter varnosti in učinkovitosti, pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno dodatno prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Spol

Očistek cinakalceta je pri ženskah morda manjši kot pri moških. Ker je odmerek titriran za vsakega bolnika posebej, dodatno prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko cinakalceta so raziskali pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih z dializo, starih od 3 do 17 let. Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih cinakalceta enkrat na dan je bila koncentracija cinakalceta v plazmi (vrednosti  $C_{max}$  in AUC po normalizaciji za odmerek in telesno maso) podobna kot pri odraslih bolnikih.

Izvedli so populacijsko farmakokinetično analizo za oceno vplivov demografskih značilnosti. Ta analiza ni pokazala pomembnega vpliva starosti, spola, telesne površine in telesne mase na farmakokinetiko cinakalceta.

### Kajenje

Očistek cinakalceta je pri kadilcih večji kot pri nekadilcih, verjetno zaradi indukcije presnove s CYP1A2. Če bolnik preneha ali začne kaditi, se koncentracija cinakalceta v plazmi lahko spremeni in lahko je potrebna prilagoditev odmerka.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Cinakalcet za kunce ni bil teratogen v odmerku, ki je bil (na podlagi AUC) 0,4-krat tolikšen kot največji človeški odmerek za sekundarni hiperparatiroidizem (180 mg/dan). Neteratogeni odmerek pri podganah je bil (na podlagi AUC) 4,4-krat tolikšen kot največji odmerek za sekundarni hiperparatiroidizem. Ob izpostavljenosti, ki je bila do 4-krat tolikšna kot pri humanem odmerku 180 mg/dan, zdravilo ni vplivalo na plodnost samcev ali samic (varnostne meje pri majhni populaciji bolnikov, ki so dobivali največji klinični odmerek 360 mg na dan, bi bile približno polovične glede na zgoraj navedene).

Ob največjem odmerku sta se rahlo zmanjšali telesna masa in uživanje hrane brejih podgan. Ob odmerkih, pri katerih so imele breje samice hudo hipokalcemijo, so ugotovili zmanjšanje telesne mase plodov. Cinakalcet pri kunkah dokazano prehaja skozi placentno pregrado.

Cinakalcet ni pokazal genotoksičnega ali kancerogenega potenciala. Varnostne meje, ugotovljene v toksikoloških študijah, so nizke zaradi hipokalcemije, ki omejuje odmerek in so jo opažali v živalskih modelih. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študijah kancerogenega potenciala pri glodalcih so ugotavljali katarakte in motnjave leč; takšnih sprememb niso ugotovili pri psih in

opicah in tudi ne v kliničnih študijah, v katerih so spremljali nastajanje katarakt. Znano je, da se pri glodalcih zaradi hipokalcemije pojavijo katarakte.

V študijah *in vitro* so za transporter serotonina ugotovili 7-krat večje vrednosti  $IC_{50}$  in za  $K_{ATP}$ -kanale 12-krat večje vrednosti  $IC_{50}$  kot je bila  $EC_{50}$  za kalcij-zaznavajoče receptorje pod enakimi eksperimentalnimi pogoji. Klinični pomen tega ni znan, ni pa mogoče povsem izključiti možnosti delovanja cinakalceta na te sekundarne cilje.

V študijah toksičnosti pri mladih psih so opazili tremorje, ki so bili posledica zmanjšane količine kalcija v serumu, bruhanje, zmanjšanje telesne mase in zvečanje telesne mase, zmanjšano maso rdečih krvnih celic, rahlo zmanjšanje pri parametrih kostne denzitometrije, reverzibilno širjenje ravnih ploščic dolgih kosti in histološke spremembe limfatičnih tkiv (omejeno na prsno votlino in pripisana kroničnemu bruhanju). Vse te učinke so opazili pri sistemski izpostavljenosti na osnovi AUC, približno enakovredne izpostavljenosti pri bolnikih z največjim odmerkom pri sekundarnem HPT.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
povidon  
krospovidon (tip A)  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
indigotin (E132)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Zdravilo Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg in 90 mg filmsko obložene tablete

PVC/PVdC/aluminijevi pretisni omoti z 28 filmsko obloženimi tabletami in perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki z 28 x 1, 30 x 1 in 84 x 1 tableto.

#### Zdravilo Cinacalcet Mylan 30 mg, filmsko obložene tablete



HDPE plastični vsebnik s polipropilensko (PP) navojno zaporko z indukcijskim pečatom s 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19 november 2015  
Datum zadnjega podaljšanja: 24 september 2020

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinakalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki cinakalcet klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
84 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cinakalcet Mylan 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinacalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete  
cinacalcet

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PLASTIČNI VSEBNIK**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinakalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki cinakalcet klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1054/014

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cinacalcet Mylan 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA – PLASTIČNI VSEBNIK**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinakalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki cinakalcet klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1054/014

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**

**NALEPKA ZA PLASTIČNI VSEBNIK z modrim okencem – BREZ ŠKATLE**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinakalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki cinakalcet klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1054/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cinakalcet Mylan 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinakalcet Mylan 60 mg filmsko obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg cinakalceta (v obliki cinakalcet klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
84 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cinacalcet Mylan 60 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinacalcet Mylan 60 mg filmsko obložene tablete  
cinacalcet

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinakalcet Mylan 90 mg filmsko obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg cinakalceta (v obliki cinakalcet klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
84 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Cinacalcet Mylan 90 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Cinacalcet Mylan 90 mg filmsko obložene tablete  
cinacalcet

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Cinacalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete**  
**Cinacalcet Mylan 60 mg filmsko obložene tablete**  
**Cinacalcet Mylan 90 mg filmsko obložene tablete**  
cinacalcet

### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Cinacalcet Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cinacalcet Mylan
3. Kako jemati zdravilo Cinacalcet Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cinacalcet Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Cinacalcet Mylan in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Cinacalcet Mylan vsebuje učinkovino cinacalcet, ki deluje tako, da v telesu uravnava koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH), kalcija in fosforja. Uporabljamo ga za zdravljenje težav z organi, ki jih imenujemo obščitnične žleze. Obščitnice so štiri majhne žleze, ki ležijo v vratu blizu žleze ščitnice in izločajo paratiroidni hormon (PTH).

Zdravilo Cinacalcet Mylan uporabljamo pri odraslih:

- za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri odraslih bolnikih z resno boleznijo ledvic, ki za odstranjevanje odpadnih snovi iz krvi potrebujejo dializo,
- za zmanjšanje zvišane koncentracije kalcija v krvi (hiperkalcemije) pri odraslih bolnikih z rakom obščitnic,
- za zmanjšanje zvišane koncentracije kalcija v krvi (hiperkalcemije) pri odraslih bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom, kadar odstranitev obščitničnih (paratiroidnih) žlez ni mogoča.

Zdravilo Cinacalcet Mylan se uporablja pri otrocih, starih od 3 let do manj kot 18 let:

- za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri bolnikih z resno boleznijo ledvic, ki za odstranjevanje odpadnih snovi iz krvi potrebujejo dializo in stanja nimajo urejenega z drugimi zdravljenji.

Pri primarnem in sekundarnem hiperparatiroidizmu obščitnične žleze izločajo preveč PTH. "Primarni" pomeni, da hiperparatiroidizma ne povzroča kakšna druga bolezen, "sekundarni" pa pomeni, da ga povzroča neka druga bolezen, npr. bolezen ledvic. Oba, primarni in sekundarni hiperparatiroidizem, lahko povzročita izgubljanje kalcija iz kosti. Posledice so lahko bolečine v kosteh in zlomi kosti, težave s krvnimi in srčnimi žilami, ledvični kamni, duševna bolezen in koma.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cinakalcet Mylan

### Ne jemljite zdravila Cinakalcet Mylan

- če ste alergični na cinakalcet ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate nizke koncentracije kalcija v krvi. Zdravnik vam bo kontroliral koncentracijo kalcija v krvi.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Cinakalcet Mylan se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom jemanja zdravila Cinakalcet Mylan, morate zdravniku povedati, če imate ali ste kdaj v preteklosti imeli:

- napade krčev (epileptične napade ali konvulzije). Tveganje za pojav napadov krčev je večje, če ste jih imeli že kdaj prej;
- težave z jetri;
- srčno popuščanje.

Zdravilo Cinakalcet Mylan znižuje koncentracije kalcija. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom, so poročali o življenjsko ogrožajočih dogodkih in smrtnih izidih, povezanih z nizko koncentracijo kalcija (hipokalcemijo).

Zdravniku morate povedati, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Cinakalcet Mylan pojavi kar koli od naslednjega, ker so to možni znaki nizke koncentracije kalcija: kratkotrajni krči mišic, trzanje ali dolgotrajni boleči krči v mišicah, omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust ali napadi krčev (konvulzije), zmedenost ali izguba zavesti.

Nizke koncentracije kalcija lahko vplivajo na vaš srčni ritem. Medtem ko jemljete zdravilo Cinakalcet Mylan, morate zdravniku povedati, če opazite nenavadno hiter ali razbijajoč srčni utrip, če imate težave s srčnim ritmom, ali če jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo težave s srčnim ritmom.

Za dodatne informacije glejte poglavje 4.

Med zdravljenjem z zdravilom Cinakalcet Mylan morate zdravniku povedati:

- če začnete ali prenehate kaditi, kajti to lahko vpliva na delovanje zdravila Cinakalcet Mylan.

### Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 18 let, ki imajo raka obščitnic ali primarni hiperparatiroidizem, ne smejo jemati zdravila Cinakalcet Mylan.

Če se zdravite zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma, vam mora zdravnik kontrolirati koncentracijo kalcija pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Mylan in med zdravljenjem s tem zdravilom. Zdravnika morate obvestiti, če se vam pojavi kateri koli znak nizke koncentracije kalcija, kot je opisano zgoraj.

Pomembno je, da vzamete odmerek zdravila Cinakalcet Mylan, kot vam je naročil zdravnik.

### **Opomba:**

Za otroke, ki potrebujejo odmerke, manjše od 30 mg, ali ki ne morejo pogoltniti tablet, so morda na voljo druge jakosti/farmacevtske oblike cinakalceta.

### Druga zdravila in zdravilo Cinakalcet Mylan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti pa etelkalcetid ali kakšna druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo kalcija v krvi.

Zdravila Cinakalcet Mylan ne smete jemati skupaj z etelkalcetidom.

Zdravniku morate povedati, če jemljete naslednja zdravila.

Zdravila, kot so naslednja, lahko vplivajo na delovanje zdravila Cinakalcet Mylan:

- zdravila za zdravljenje kožnih in glivičnih okužb (ketokonazol, itrakonazol in vorikonazol),
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (telitromicin, rifampicin in ciprofloksacin),
- zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV in AIDS-a (ritonavir),
- zdravilo za zdravljenje depresije (fluvoksamin).

Zdravilo Cinakalcet Mylan lahko vpliva na delovanje zdravil, kot so naslednja:

- zdravila za zdravljenje depresije (amitriptilin, dezipramin, nortriptilin in klomipramin),
- zdravilo za lajšanje kašlja (dekstrometorfan),
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma (flekainid in propafenon),
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (metoprolol).

### **Zdravilo Cinakalcet Mylan skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Cinakalcet Mylan morate vzeti skupaj s hrano ali kmalu po jedi.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Cinakalcet ni preizkušen pri nosečnicah. Če zanosite, se bo zdravnik morda odločil, da vam zdravljenje prilagodi, ker lahko cinakalcet škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Ni znano, ali se cinakalcet izloča v materino mleko. Zdravnik se bo pogovoril z vami o prenehanju bodisi dojenja bodisi zdravljenja z zdravilom Cinakalcet Mylan.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri bolnikih, ki so jemali cinakalcet, so poročali o omotici in napadih krčev. Če se vam pojavijo ti neželeni učinki, ne upravljajte vozil in strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo Cinakalcet Mylan**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Cinakalcet Mylan morate jemati.

Zdravilo Cinakalcet Mylan morate zaužiti, in sicer s hrano ali kmalu po jedi. Tablete morate vzeti cele in jih ne smete zgristi, zdrobiti ali lomiti.

Zdravnik vam bo med zdravljenjem redno jemal kri, da bo nadziral potek, in če bo potrebno, vam bo prilagodil odmerek.

### Če se zdravite zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cinakalcet Mylan pri odraslih je 30 mg (ena tableta) enkrat na dan.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Cinakalcet Mylan za otroke, stare od 3 let do manj kot 18 let, je največ 0,20 mg/kg telesne mase na dan.

### Če se zdravite zaradi raka na obščitnici ali primarnega hiperparatiroidizma



Priporočeni začetni odmerek zdravila Cinakalcet Mylan pri odraslih je 30 mg (ena tableta) dvakrat na dan.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cinakalcet Mylan, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cinakalcet Mylan, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom. Možni znaki prevelikega odmerjanja so: omrtvelost ali mravljinčenje okrog ust, bolečine v mišicah ali mišični krči in epileptični napadi.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Cinakalcet Mylan**

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Če ste pozabili odmerek zdravila Cinakalcet Mylan, vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Nemudoma obvestite zdravnika:**

- če se vam začnejo pojavljati omrtvelost ali mravljinčenje okrog ust, bolečine v mišicah ali krči in konvulzije. To so lahko znaki prenizke koncentracije kalcija (hipokalcemija).
- če se vam pojavi oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem (angioedem).

#### **Ostali možni neželeni učinki:**

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- siljenje na bruhanje in bruhanje; ta neželena učinka sta ponavadi blaga in ne trajata dolgo.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- omotica,
- omrtvelost ali mravljinčenje (parestezija),
- izguba apetita (anoreksija) ali zmanjšanje apetita,
- bolečine v mišici (mialgija),
- šibkost (astenija),
- izpuščaj,
- zmanjšanje vrednosti testosterona,
- visoke vrednosti kalija v krvi (hiperkaliemija),
- alergijske reakcije (preobčutljivost),
- glavobol,
- konvulzije (epileptični napadi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- okužba zgornjih dihal,
- težave z dihanjem (dispneja),
- kašelj,
- težave z želodcem (dispepsija),
- driska,
- bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha,
- zaprtost,
- krči mišic,
- bolečina v hrbtu,
- nizke vrednosti kalcija v krvi (hipokalcemija).

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- koprivnica (urtikarija),
- otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem (angioedem),
- nenavadno hiter ali razbijajoč srčni utrip, ki je lahko povezan z nizkimi vrednostmi kalcija v krvi (podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije).

Pri zelo majhnem številu bolnikov s srčnim popuščanjem so po uporabi cinakalceta zabeležili poslabšanje njihovega stanja in/ali nizek krvni tlak (hipotenzijo).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Cinakalcet Mylan**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, škatli ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Cinakalcet Mylan**

Učinkovina je cinakalcet. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg, 60 mg ali 90 mg cinakalceta (v obliki cinakalcet klorida).

Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, povidon, krospovidon, magnezijev stearat.

Filmska obloga vsebuje: hipromelozo, titanov dioksid (E171), triacetin, indigotin (E132) in rumeni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Cinakalcet Mylan in vsebina pakiranja**

Zdravilo Cinakalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete dimenzij 10,0 mm x 6,4 mm so zelene, ovalne, bikonveksne tablete z zaobljenim robom, z oznako M na eni strani in oznako CI30 na drugi strani tablete.

Zdravilo Cinakalcet Mylan 60 mg filmsko obložene tablete dimenzij 12,5 mm x 8,0 mm so zelene, ovalne, bikonveksne tablete z zaobljenim robom, z oznako M na eni strani in oznako CI60 na drugi strani tablete.

Zdravilo Cinakalcet Mylan 90 mg filmsko obložene tablete dimenzij 14,3 mm x 9,0 mm so zelene, ovalne, bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako M na eni strani in oznako CI90 na drugi strani tablete.

Zdravilo Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg, 90 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih z 28 tabletami in perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki s po 28 x 1, 30 x 1 in 84 x 1 filmsko obloženo tableto.

Zdravilo Cinacalcet Mylan 30 mg filmsko obložene tablete je na voljo v platenkah s 100 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalci**

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

**België/Belgique/Belgien**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatrix UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

Viatrix OÜ

**Norge**

Viatrix AS

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatriis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Viatriis Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

**Sverige**

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.