

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Teva, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Cinacalcet Teva, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Üks tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

INN. *Cinacalcetum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

30 mg tabletid: heleroheline kuni roheline ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett (10 mm x 6 mm); tableti ühel küljel on pimetrükk „C30“ ja teine külg on sile.

60 mg tabletid: heleroheline kuni roheline ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett (13 mm x 8 mm); tableti ühel küljel on pimetrükk „C60“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sekundaarne hüperparatüreoos

Täiskasvanud

Sekundaarse hüperparatüreoosi ravi terminaalse neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel täiskasvanud patsientidel.

Lapsed

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

Tsinakaltseeti võib kasutada osana raviskeemist, millesse võivad asjakohaselt (vt lõik 5.1) kuuluda fosfaate siduvad preparaadid ja/või D-vitamiini steroidid.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja hüperparatüreoosi ravi täiskasvanutel

Hüperkaltseemia vähendamine täiskasvanud patsientidel, kellel on:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sekundaarne hüperparatüreosis

Täiskasvanud ja eakad (> 65 aastased)

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

PTH väärtust tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Cinacalcet Teva ravi alustamist või annuse kohandamist. Säilitusravi ajal peab PTH väärtust mõõtma ligikaudu iga 1...3 kuu järel. PTH jälgimiseks võib kasutada nii intaktse PTH (iPTH) kui ka bio-intaktse PTH (biPTH) mõõtmist; ravi Cinacalcet Teva'ga ei mõjuta iPTH ja biPTH suhet.

Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust tuleb mõõta ja jälgida ning see peab enne Cinacalcet Teva esimese annuse manustamist olema võrdne normvahemiku alumise piiriga või sellest suurem (vt lõik 4.4). Kaltsiumisisalduse normvahemik võib erineda, sõltudes kohaliku labori kasutatavast meetodist.

Cinacalcet Teva annuse tiitrimisel peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma tihti ja mitte hiljem kui 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist või annuse kohandamist. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma ligikaudu üks kord kuus. Kui seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus langeb alla 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja/või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, on soovitatav toimida järgnevalt:

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

Lapsed

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

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

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

Tabel 1. Cinacalcet Teva ööpäevased annused lastel

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

Annuse kohandamine PTH taseme alusel

PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast Cinacalcet Teva manustamist ja iPTH taset tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Cinacalcet Teva'ga ravi alustamist või annuse kohandamist.

iPTH taseme alusel tuleb annust kohandada alljärgnevalt:

- kui iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), langetada Cinacalcet Teva annus madalamale järgmisele annusetasemele;
- kui iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), lõpetada ravi Cinacalcet Teva'ga; taasalustada Cinacalcet Teva manustamist madalamal järgmisel annusetasemel, kui iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Kui ravi Cinacalcet Teva'ga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustada ravi soovitatava algannusega.

Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel

Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Cinacalcet Teva'ga või annuse kohandamist.

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

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

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Annustamissoovitused
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on vanusespetsiifilise normi alumisel piiril või madalam, või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, sõltumata kaltsiumisisaldusest.	Peatada ravi Cinacalcet Teva'ga.* Manustada kaltsiumpreparaate, kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid ja/või D-vitamiini steroole vastavalt kliinilisele näidustusele.
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on üle vanusespetsiifilise normi alampiiri, ja hüpokaltseemia sümptomid on lahenenud.	Taasalustada ravi madalamal järgmisel annusetasemel. Kui ravi Cinacalcet Teva'ga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustada ravi soovitatava algannusega. Kui patsient manustas enne ravi katkestamist madalaimat annust (1 mg ööpäevas), taasalustada sama annusega (1 mg ööpäevas).

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

Cinacalcet Teva ohutust ja efektiivsust sekundaarse hüperparatüreoosi ravis alla 3 aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed on ebapiisavad.

Üleminek etelkaltsetiidilt tsinakaltseedile

Üleminekut etelkaltsetiidilt tsinakaltseedile ning selleks vajalikku väljauhteperioodi ei ole patsientidel uuritud. Etelkaltsetiidiga ravi katkestanud patsientidel ei tohi ravi tsinakaltseediga alustada enne, kui on läbi viidud vähemalt kolm järjestikust hemodialüüsiprotseduuri ning seejärel mõõdetud seerumi kaltsiumisisaldust. Enne ravi alustamist tsinakaltseediga tuleb veenduda, et seerumi kaltsiumisisaldus jääb normväärtuste piiridesse (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüreoos

Täiskasvanud ja eakad (> 65 aastased)

Cinacalcet Teva soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg kaks korda ööpäevas. Cinacalcet Teva annust peab tiitrima 2...4-nädalaste vahedega vastavalt järgnevuskeemile 30 mg kaks korda ööpäevas, 60 mg kaks korda ööpäevas, 90 mg kaks korda ööpäevas ja 90 mg kolm või neli korda ööpäevas, lähtuvalt vajadusest vähendada seerumi kaltsiumisisaldust normväärtuse ülemise piirini või alla selle. Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne kasutatud annus 90 mg neli korda ööpäevas.

1 nädala jooksul pärast Cinacalcet Teva manustamise algust või annuse muutmist peab mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma iga 2...3 kuu järel. Pärast tiitrimist Cinacalcet Teva maksimaalse annuseni peab seerumi kaltsiumisisaldust perioodiliselt kontrollima. Kui kliiniliselt oluline seerumi kaltsiumisisalduse langus ei ole püsiv, peab kaaluma Cinacalcet Teva manustamise lõpetamist (vt lõik 5.1).

Lapsed

Cinacalcet Teva ohutust ja efektiivsust kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja primaarse hüperparatüreoosi ravis lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Algannust ei ole vaja muuta. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientide ravimisel Cinacalcet Teva'ga peab olema ettevaatlik ning annuse tiitrimisel ja ravi jätkudes peab ravi hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

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

Cinacalcet Teva't on soovitatav võtta koos toiduga või vahetult pärast söömist, sest uuringud on näidanud, et tsinakaltseedi bioaadavus suureneb võtmisel koos toiduga (vt lõik 5.2).

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Hüpokaltseemia (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seerumi kaltsiumisisaldus

Tsinakaltseediga ravitud täiskasvanud patsientidel ja lastel on teatatud hüpokaltseemiaga seotud eluohtlikest juhtudest ja surmajuhtudest. Hüpokaltseemia ilmingute hulka võivad kuuluda paresteesiad, müalgia, tõmbused, tetaania ja krampid. Seerumi kaltsiumisisalduse langus võib

pikendada ka QT-intervalli, mis võib põhjustada ventrikulaarset arütmia sekundaarselt hüpokaltseemia. Tsinakaltseediga ravitud patsientidel on teatatud QT-intervalli pikeneduse ja ventrikulaarse arütmia juhtudest (vt lõik 4.8). Kui patsiendil on teisi QT-intervalli pikeneduse riskitegureid, nagu teadaolev kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom või kaasuv ravi teadaolevalt QT-intervalli pikenedust põhjustavate ravimitega, on soovitatav olla ettevaatlik.

Kuna tsinakaltseet langetab seerumi kaltsiumisisaldust, peab patsiente hoolega jälgima hüpokaltseemia tekke suhtes (vt lõik 4.2). Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast Cinacalcet Teva'ga ravi alustamist või annuse kohandamist.

Täiskasvanud

Ravi Cinacalcet Teva'ga ei tohi alustada patsientidel, kellel seerumi kaltsiumisisaldus (korrigeeritud albumiini suhtes) on normvahemiku alampiirist väiksem.

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

Lapsed

Sekundaarse hüperparatüreoosi ravi tsinakaltseediga tohib alustada ainult lastel vanuses ≥ 3 aastat, kes saavad dialüüsravi terminaalset neerupuudulikkuse tõttu ning kelle sekundaarne hüperparatüreoos ei ole standardraviga adekvaatselt ravitav ja seerumi kaltsiumisisaldus referentsvahemiku ülalosas või sellest suurem.

Seerumi kaltsiumisisaldust (vt lõik 4.2) ja patsiendi ravikoostööd tuleb ravi ajal tsinakaltseediga hoolega jälgida. Kui on kahtlus halvale ravikoostööle, ei tohi ravi tsinakaltseediga alustada ega annust suurendada.

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

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

Dialüüsravi mittesaavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid

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

Krambihood

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

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine

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

Teiste ravimitega koosmanustamine

Ettevaatusega manustada Cinacalcet Teva't patsientidele, kes saavad teisi ravimeid, mis teadaolevalt langetavad seerumi kaltsiumisisaldust. Jälgida hoolikalt seerumi kaltsiumisisaldust (vt lõik 4.5).

Cinacalcet Teva'ga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi. Samaaegne manustamine võib põhjustada rasket hüpokaltseemiat.

Üldine teave

Kui PTH taset hoitakse püsivalt allpool ligikaudu 1,5-kordset normväärtuse ülapiiri iPTH laboratoorse näidu alusel, võib tekkida adünaamiline luuhaigus. Kui Cinacalcet Teva'ga ravitavate patsientide PTH tase seerumis langeb allapoole soovitatavat sihtväärtust, peab Cinacalcet Teva ja/või D-vitamiini steroidide annust vähendama või ravi lõpetama.

Testosteroonitasemed

Terminaalse neerupuudulikkusega (*end-stage renal disease*, ESRD) patsientide testosteroonitasemed on tihti allpool normaalset vahemikku. Dialüüsravi saavate täiskasvanud ESRD patsientidega teostatud kliinilises uuringus langes pärast 6. ravikuud tsinakaltseediga ravitud patsientide vaba testosteroonitaseme mediaanväärtus 31,3% võrra ja platseeboravi saanutel 16,3% võrra. Selle uuringu avatud jätku-uuringus ei esinenud tsinakaltseediga ravitud patsientidel vaba ja kogu testosterooni kontsentratsioonide edasist langust 3 aasta jooksul. Seerumi testosteroonisisalduse sellise languse kliiniline tähendus on teadmata.

Maksakahjustus

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teadaolevalt seerumi kaltsiumisisaldust vähendavad ravimid

Cinacalcet Teva samaaegsel manustamisel teiste ravimitega, mis teadaolevalt langetavad seerumi kaltsiumisisaldust, võib hüpokaltseemia oht suurened (vt lõik 4.4). Cinacalcet Teva'ga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju tsinakaltseedile

Tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP3A4 abil. Manustamine koos CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooli annustega 200 mg kaks korda ööpäevas põhjustas tsinakaltseedi kontsentratsiooni ligikaudu 2-kordset suurenemist. Kui Cinacalcet Teva'ga ravitaval patsiendil alustatakse või lõpetatakse samaaegne ravi selle ensüümi tugevatoimelise inhibiitoriga (nt ketokonasool, itrakonasool, telitromütsiin, vorikonasool, ritonaviir) või indutseerijaga (nt rifampitsiin), võib osutada vajalikuks Cinacalcet Teva annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

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

Kaltsiumkarbonaat

Manustamine koos kaltsiumkarbonaadiga (ühelik annus 1500 mg) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Sevelameer

Manustamine koos sevelameeriga (2400 mg kolm korda ööpäevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Pantoprasool

Manustamine koos pantoprasooliga (80 mg üks kord ööpäevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Tsinakaltseedi mõju teistele ravimitele

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

Desipramiin

Tsinakaltseet, manustatuna 90 mg üks kord ööpäevas samaaegselt 50 mg desipramiiniga (tritsükliline antidepressant, mis metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel), suurendas väljendunud CYP2D6 metabolismiga isikutel desipramiini ekspositsiooni 3,6 korda (90% usaldusvahemik 3,0; 4,4).

Dekstrometorfaan

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

Varfariin

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

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

Midasolaam

Tsinakaltseedi (90 mg) manustamine koos suukaudse midasolaamiga (2 mg), mis on CYP3A4 ja CYP3A5 substraadiks, ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat. Nende andmete alusel võib arvata, et tsinakaltseet ei mõjuta nende ravimiklasside farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP3A5 kaudu, nagu teatud immunosupressandid, sealhulgas tsüklosporiin ja takroliimus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tsinakaltseedi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Katsetes tiinete rottide ja küülikutega ei täheldatud embrüo- ega fetotoksilisust, välja arvatud rottidel loote kehakaalu vähenemine seoses toksilisusega emasloomale (vt lõik 5.3). Cinacalcet Teva't võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cinacalcet Teva võib mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, sest seda ravimit võtavad patsiendid on teatanud peeringlusest ja krambihookest (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sekundaarne hüperparatüreos, kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüreos

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Kõrvaltoimete esinemissagedused kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on järgmised:

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Sage*	Ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia Söögiisu langus
Närvisüsteemi häired	Sage	Krambid [†] Pearinglus Paresteesia Peavalu
Südame häired	Teadmata*	Südamepuudulikkuse süvenemine [†] QT-intervalli pikenemine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemia [†]
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon Düspnoe Köha
Seedetrakti häired	Väga sage Sage	Iiveldus Oksendamine Düspepsia Kõhulahtisus Kõhuvalu Ülakõhuvalu Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihavalu Lihasspasmid Seljavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia
Uuringud	Sage	Hüpokaltseemia [†] Hüperkaleemia Testosteroonitaseme langus [†]

[†] vt lõik 4.4

* vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine

Turuletulekujärgse ohutusseire käigus on südamefunktsiooni kahjustusega patsientidel, keda raviti tsinakaltseediga, teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise idiosünkraatilistest juhtudest, mille esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

QT-intervalli pikenemine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale

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

Lapsed

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

Lapsi võib tsinakaltseediga ravida ainult siis, kui oodatav kasu õigustab võimalikku ohtu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Tsinakaltseedi üleannustamine võib põhjustada hüpokaltseemiat. Üleannustamise korral peab patsiente jälgima hüpokaltseemia nähtude ja sümptomite tekke suhtes ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Hemodialüüs ei ole üleannustamise ravis efektiivne, sest tsinakaltseet seondub suurel määral valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Kõrvalkilpnäärme peamiste rakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni põhiregulaatoriks. Tsinakaltseet on kaltsimimeetiline aine, mis langetab otseselt PTH taset, suurendades kaltsiumtundlike retseptorite tundlikkust ekstratsellulaarse kaltsiumi suhtes. PTH taseme

langusega kaasneb kaltsiumi kontsentratsiooni langus seerumis.

PTH taseme langus on korrelatsioonis tsinakaltseedi kontsentratsiooniga.

Pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist jääb kaltsiumi kontsentratsioon seerumis konstantseks kogu manustamisintervalli jooksul.

Sekundaarne hüperparatüreoos

Täiskasvanud

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

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

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

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

EVOLVE (*EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) oli randomiseeritud topeltplimemeedodil kliiniline uuring, milles hinnati võrdlevalt tsinakaltseedi platseeboga mistahes põhjusel suremuse ja südame-veresoonkonna haigusjuhtude riski vähendamisel 3883-l sekundaarse HPT-ga, dialüüsravi saaval kroonilise neeruhaigusega patsiendil. Uuring ei saavutanud esmast eesmärki – näidata mistahes põhjusel suremuse või südame-veresoonkonna haigusjuhtude (sh müokardiinfarkt, hospitaliseerimine stenokardia, südamepuudulikkuse või perifeerse veresoonkonna haiguse tõttu) tekkeriski vähenemist (HR 0,93; 95% CI: 0,85; 1,02; p = 0,112). Teiseses analüüsis, pärast lähteparameetrite kohandamist, oli esmase liitulemusnäitaja riskide suhe HR 0,88; 95%CI: 0,79; 0,97.

Lapsed

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

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

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

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

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

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

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüreoos

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

28-nädalane platseebokontrolliga uuring hõlmas 67 primaarse HPT-ga täiskasvanud patsienti, kes

vastasid paratüroidektoomia kriteeriumitele kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsiooni alusel seerumis ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), kuid $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), kuid kelle puhul ei olnud paratüroidektoomia võimalik. Ravi tsinakaltseediga alustati annusega 30 mg kaks korda ööpäevas ja tiitriti annuseni, mis võimaldas hoida kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsiooni seerumis normväärtuste piires. Märkimisväärselt suuremal osal tsinakaltseediga ravitud patsientidel saavutati kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) ja kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis langes lähteväärtusest ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 75,8% versus 0% ja 84,8% versus 5,9%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

Jaotumine

Jaotusruumala on suur (ligikaudu 1000 liitrit), mis viitab ulatuslikule jaotumisele. Ligikaudu 97% tsinakaltseedist seondub vereplasma valkudega ning jaotumine erütrotsüütidesse on minimaalne.

Pärast imendumist langeb tsinakaltseedi kontsentratsioon bifaasiliselt, algse poolväärtusajaga ligikaudu 6 tundi ja lõpliku poolväärtusajaga 30...40 tundi. Tsinakaltseedi püsitasakaal saavutatakse 7 päeva jooksul minimaalse akumulatsiooniga. Tsinakaltseedi farmakokineetika ajaga ei muutu.

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

Pärast radioisotoobiga märgistatud 75 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele metaboliseerus tsinakaltseet kiiresti oksüdatsiooni teel, millele järgnes konjugatsioon. Radioaktiivsuse peamine eliminatsioonitee oli metaboliitide renaalne eritumine. Ligikaudu 80% annusest eritus uriiniga ja 15% roojaga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

Eakad

Vanusega seotud kliiniliselt olulisi erinevusi tsinakaltseedi farmakokineetikas ei ole.

Neerupuudulikkus

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

Maksapuudulikkus

Kerge maksakahjustus ei mõjutanud märkimisväärselt tsinakaltseedi farmakokineetikat. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega oli mõõduka maksakahjustusega isikutel tsinakaltseedi keskmine AUC ligikaudu 2 korda kõrgem ja raske maksakahjustusega isikutel ligikaudu 4 korda kõrgem. Tsinakaltseedi keskmine poolväärtusaeg pikenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 33% võrra ja raske maksakahjustusega patsientidel 70% võrra. Maksafunktsiooni kahjustus ei mõjuta tsinakaltseedi seondumist valkudega. Kuna annuse tiitrimine on individuaalne vastavalt ohutus- ja efektiivsusparameetritele, ei ole annuse muutmine maksakahjustuse korral vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu

Tsinakaltseedi kliirens võib naistel olla madalam kui meestel. Kuna annuse tiitrimine on individuaalne, ei ole annuse muutmine patsiendi soo alusel vajalik.

Lapsed

Tsinakaltseedi farmakokineetikat on uuritud terminaalne neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel vanuses 3...17 aastat. Pärast tsinakaltseedi manustamist ühe või mitme annusena ööpäevas olid tsinakaltseedi kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max} ja AUC väärtused pärast kohandamist annuse ja kehakaalu suhtes) sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

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

Suitsetamine

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsinakaltseet ei olnud teratogeenne küülikutele annuses, mis AUC põhjal moodustas 0,4-kordse inimese annuse sekundaarse HPT korral (180 mg ööpäevas). Mitte-teratogeenne annus rottidele oli AUC põhjal 4,4-kordne inimese maksimaalne annus sekundaarse HPT korral. Inimese annust 180 mg ööpäevas 4-kordselt ületanud annused ei mõjutanud emas- ega isasloomade viljakust (maksimaalset kliinilist annust 360 mg ööpäevas saava väikese patsiendipopulatsiooni puhul on ohutuspiiriks ligikaudu pool ülaltoodust).

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

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

In vitro uuringutes olid serotoniini transporteri ja K_{ATP} kanalite IC_{50} väärtused vastavalt 7 ja 12 korda kõrgemad kaltsiumitundliku retseptori EC_{50} väärtusest samades eksperimentaalsetes tingimustes.

Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid tsinakaltseedi potentsiaalset mõju neile teistele sihtmärkidele ei saa välistada.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Eelželatiniseeritud (maisi)tärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon (tüüp B)
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid:

Karp PVC/ACLAR/PVC-alumiinium blisterpakendiga, milles on 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1 tabletti.

Karp PVC/ACLAR/PVdC/PVC-alumiinium blisterpakendiga, milles on 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1 tabletti.

Pudelid:

Valged kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid lapsekindla polüpropüleenist keeratava korgiga, millel on isoleertihend.

Valged kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid lapsekindla polüpropüleenist keeratava korgiga, millel on isoleertihend. Pudelid on valge HDPE ränigeelist kuivatusaine pakike.

Igas pudelis on 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
Haarlem, 2031 GA
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Cinacalcet Teva, 30 mg: 903216
Cinacalcet Teva, 60 mg: 903316

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.03.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020