

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cinacalcet Accord, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
Cinacalcet Accord, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
Cinacalcet Accord, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

INN. *Cinacalcetum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 67,2 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks 60 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 134,3 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks 90 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 202,0 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helerohteline, ovaalne, kaksikkumer 9,6...10,0 mm pikkune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „C” ja teisel küljel „30”.

Helerohteline, ovaalne, kaksikkumer 12,3...12,7 mm pikkune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „C” ja teisel küljel „60”.

Helerohteline, ovaalne, kaksikkumer 14,05...14,45 mm pikkune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „C” ja teisel küljel „90”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Sekundaarne hüperparatüreosis

*Täiskasvanud*

Sekundaarse hüperparatüreosisi ravi terminaalne neerupuudulikkusega dialüüsravi saavatel täiskasvanud patsientidel.

*Lapsed*

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

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

Kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja hüperparatüreosisi ravi täiskasvanutel

Hüperkaltseemia vähendamine täiskasvanud patsientidel, kellel on:

- kõrvalkilpnäärme kartsinoom;
- primaarne hüperparatüreoos ning seerumi kaltsiumisisalduse alusel (määratletud vastava ravijuhendi järgi) oleks näidustatud paratüroidektoomia, kuid paratüroidektoomia ei ole teostatav või on vastunäidustatud.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### Sekundaarne hüperparatüreoos

*Täiskasvanud ja eakad (> 65 aastased)*

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

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

#### *Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel*

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust tuleb mõõta ja jälgida ning see peab enne Cinacalcet Accord 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 Accord'i annuse tiitrimisel peab sageli ning mitte hiljem kui 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist või annuse muutmist mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma ligikaudu üks kord kuus.

Kui seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus langeb alla 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja/või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, on soovitatav toimida 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 tsinakaltseedi annust või lõpetada manustamine.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või püsivad hüpokaltseemia sümptomid ja D-vitamiini annust ei saa suurendada	Lõpetada tsinakaltseedi manustamine kuni seerumi kaltsiumisisaldus jõuab tasemele 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ja/või hüpokaltseemia sümptomid on lahenenud. Ravi taas alustamisel tuleb kasutada järgmist madalamat tsinakaltseedi annust.

#### *Lapsed*

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus peab enne Cinacalcet Accord 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  $\geq 3$  aastat kuni  $< 18$  aastat on soovitatav algannus  $\leq 0,20$  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 Accord 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
$\geq 12,5$ kuni $< 25$	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 ja 30
$\geq 25$ kuni $< 36$	5	5; 10; 15; 30 ja 60
$\geq 36$ kuni $< 50$	5	5; 10; 15; 30; 60 ja 90
$\geq 50$ kuni $< 75$	10	10; 15; 30; 60; 90 ja 120
$\geq 75$	15	15; 30; 60; 90; 120 ja 180

*Annuse kohandamine PTH taseme alusel*

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

iPTH taseme alusel tuleb annust kohandada alljärgnevalt:

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

*Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel*

Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta ühe nädala jooksul pärast Cinacalcet Accord'iga ravi alustamist või annuse muutmist.

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

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

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Annustamissoovitused
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on vanusespetsiifilise normi alumisel piiril või madalam, või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, sõltumata kaltsiumisisaldusest.	Peatage ravi Cinacalcet Accord'iga.*  Manustage kaltsiumpreparaate, kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid ja/või D-vitamiini steroole vastavalt kliinilisele näidustusele.

<p>Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on üle vanusepetsiifilise normi alampiiri, ja hüpokaltseemia sümptomid on lahenenud.</p>	<p>Taasalustage ravi madalamal järgmisel annusetasemel. Kui ravi Cinacalcet Accord'iga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustage ravi soovitatava algannusega.</p> <p>Kui patsient manustas enne ravi katkestamist madalaimat annust (1 mg ööpäevas), taasalustage sama annusega (1 mg ööpäevas).</p>
---	---

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

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

#### Üleminek etelkaltsetiidilt Cinacalcet Accord'ile

Üleminekut etelkaltsetiidilt Cinacalcet Accord'ile ning selleks vajalikku väljauhteperioodi ei ole patsientidel uuritud. Etelkaltsetiidiga ravi katkestanud patsientidel ei tohi ravi Cinacalcet Accord'iga alustada enne, kui on läbi viidud vähemalt kolm järjestikust hemodialüüsi protseduuri ning seejärel mõõdetud seerumi kaltsiumisisaldust. Enne ravi alustamist Cinacalcet Accord'iga 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)*

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg kaks korda ööpäevas. Cinacalcet Accord annust peab tiitrima 2...4 nädalaste vahedega vastavalt järgnevusskeemile 30 mg kaks korda ööpäevas, 60 mg kaks korda ööpäevas, 90 mg kaks korda ööpäevas ja 90 mg kolm 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.

Ühe nädala jooksul pärast Cinacalcet Accord'i manustamise algust või annuse muutmist peab mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma üks kord 2...3 kuu jooksul. Pärast tiitrimist maksimaalse tsinakaltseedi annuseni, peab seerumi kaltsiumisisaldust perioodiliselt kontrollima. Kui kliiniliselt oluline seerumi kaltsiumisisalduse langus ei ole püsiv, peab kaaluma tsinakaltseedi manustamise lõpetamist (vt lõik 5.1).

##### *Lapsed*

Cinacalcet Accord 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 Accord'iga 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.

Tsinakaltseeti on soovitatav võtta koos toiduga või vahetult pärast söömist, sest uuringud on näidanud, et tsinakaltseedi biosaadavus suureneb võtmisel koos toiduga (vt lõik 5.2).

Tsinakaltseet on saadaval ka graanulitena lastele kasutamiseks. Lastel, kellel vajalik annus on väiksem kui 30 mg või kes ei ole võimelised tablette neelama, tuleb kasutada tsinakaltseedi graanuleid.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete 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 samuti pikendada QT-intervalli, mis võib põhjustada ventrikulaarset arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale. Tsinakaltseediga ravitud patsientidel on teatatud QT-intervalli pikenedusest ja ventrikulaarse arütmia juhtudest (vt lõik 4.8). Ettevaatus on soovitatav, kui patsiendil on QT-intervalli pikeneduse teised ohutegurid, nagu teadaolev kaasasündinud pika QT sündroom või kaasuv ravi QT-intervalli pikenedust põhjustavate ravimitega.

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

##### *Täiskasvanud*

Ravi Cinacalcet Accord'iga ei tohi alustada patsientidel, kellel seerumi kaltsiumisisaldus (korregeeritud albumiini suhtes) on normvahemiku alampiirist väiksem.

Ligikaudu 30% 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 Cinacalcet Accord'iga tohib alustada ainult lastel vanuses  $\geq 3$  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, ärge alustage ravi tsinakaltseediga ega suurendage annust.

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

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

##### *Dialüüsravi mittesaavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid*

Tsinakaltseet ei ole näidustatud dialüüsravi mittesaavatele kroonilise neeruhaigusega patsientidele. Uuringud on näidanud, et dialüüsravi mittesaavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel on tsinakaltseediga ravimisel suurem oht 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.

##### **Krampid**

Cinacalcet Accord'iga ravitud patsientidel on teatatud krampijuhtudest (vt lõik 4.8). Seerumi kaltsiumisisalduse märkimisväärne langus suurendab krampivalmidust. Seetõttu tuleb Cinacalcet Accord'iga ravitavatel patsientidel hoolikalt jälgida seerumi kaltsiumisisaldust, eriti patsientidel, kellel on varem olnud krampihoo.

##### **Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine**

On teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise juhtudest kahjustatud südamealatlusega 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 Accord'i patsientidele, kes saavad teisi ravimeid, mis teadaolevalt langetavad seerumi kaltsiumisisaldust. Jälgida hoolikalt seerumi kaltsiumisisaldust (vt lõik 4.5).

Cinacalcet Accord'iga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi. Samaaegne manustamine võib põhjustada rasket hüpokaltseemiat.

### **Üldine**

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

### **Seerumi testosteroonisisaldus**

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

### **Maksakahjustus**

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

### **Laktoos**

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### **Teadaolevalt seerumi kaltsiumisisaldust vähendavad ravimid**

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

### **Teiste ravimite mõju tsinakaltseedile**

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

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

Kaltsiumkarbonaat: koosmanustamine kaltsiumkarbonaadiga (ühekordne annus 1500 mg) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Sevelameer: koosmanustamine sevelameeriga (2400 mg kolm korda ööpäevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Pantoprasool: koosmanustamine pantoprasooliga (80 mg üks kord ööpäevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

#### **Tsinakaltseedi mõju teistele ravimitele**

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

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

Dekstrometorfaan: 50 mg tsinakaltseedi korduv manustamine suurendas CYP2D6 väljendunud aktiivsusega isikutel 30 mg dekstrometorfaani (metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel) AUC-d 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) koosmanustamine suukaudse midasolaamiga (2 mg), mis on CYP3A4 ja CYP3A5 substraadiks, ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat. Nende andmete alusel võib arvata, et tsinakaltseet ei mõjuta nende ravimklasside farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP3A5 poolt, nagu näiteks teatud immunosuppressandid, 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. Uuringutes tiinete rottide ja küülikutega ei täheldatud embrüo- või fetotoksilisust, välja arvatud loote kehakaalu vähenemine rottidel seoses toksilisusega emasloomale (vt lõik 5.3). Cinacalcet Accord'i 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 Accord'iga.

### **Fertiilsus**

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Cinacalcet Accord<sup>®</sup> iga ravitavatel patsientidel on teatatud peeringlusest ja krambihoogetest, mis võib mõjutada tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.4).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### a) Ohutusprofiili kokkuvõte

Sekundaarne hüperparatüreosis, kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüreosis

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.

### b) Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mis põhjuslikkuse parima tõendus põhise hindamise alusel on vähemalt potentsiaalselt seotud tsinakaltseediga platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringutes, on loetletud allpool, kasutades tavapäraselt jaotust: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ).

Kõrvaltoimete esinemissagedused kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on järgmised:

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus uuritavatel	Kõrvaltoime
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Sage*	Ülitundlikkusreaktsioonid
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Anoreksia, söögiisu langus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Krambid <sup>†</sup> , peeringlus, paresteesia, peavalu
<i>Südame häired</i>	Teadmata*	Südamepuudulikkuse süvenemine <sup>†</sup> , QT-intervalli pikenemine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage	Hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon, düspnoe, köha
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus, oksendamine
	Sage	Düspepsia, kõhulahtisus, kõhuvalu, ülakõhu valu, kõhukinnisus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Lööve
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Sage	Müalgia, lihaskrambid, seljavalu
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Asteenia
<i>Uuringud</i>	Sage	Hüpokaltseemia <sup>†</sup> , hüperkaleemia, testosteroonitaseme langus <sup>†</sup>

<sup>†</sup> vt lõik 4.4

\* vt lõik C

### c) Valitud kõrvaltoime 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 kahjustatud südametallusega patsientidel, keda raviti tsinakaltseediga, teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise idiosünkraatsetest 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).

#### **d) Lapsed**

Cinacalcet Accord'i ohutust sekundaarse hüperparatüreoosi ravis terminaalse 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 uuritava (24,1%; 64,5 juhtu 100 patsient-aasta kohta) vähemalt üks hüpokaltseemia kõrvaltoimejuht. Kliinilises uuringus lastega teatati raske hüpokaltseemiaga patsiendi surmast (vt lõik 4.4).

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

#### **Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

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

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### **Toimemehhanism**

Kõrvalkilpnäärme pearakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni peamiseks regulaatoriks. 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 püsib kaltsiumi kontsentratsioon seerumis konstantsena kogu manustamisintervalli jooksul.

#### Sekundaarne hüperparatüreoos

#### *Täiskasvanud*

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

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

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

Uuringud dialüüsravi mittesaavate kroonilise neeruhaiguse ja sekundaarse HPT-ga patsientidega näitasid, et tsinakaltseet langetas PTH taset samal määral, kui dialüüsravi saavatel terminaalise 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 oht hüpokaltseemia tekkeks kui dialüüsravi saavatel terminaalise neeruhaigusega patsientidel, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

EVOLVE (ingl *E*valuation Of *C*inacalcet *H*Cl Therapy to Lower *C*ardio*V*ascular Events) oli randomiseeritud, topeltpimemetodil kliiniline uuring, milles hinnati tsinakaltseetvesinikkloriidi, võrreldes platseeboga, mistahes põhjusel suremuse ja südame-veresoonkonna haigusjuhtude riski vähendamisel 3833 sekundaarse HPT-ga, dialüüsravi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel. Uuring ei saavutanud esmast eesmärki – näidata mistahes põhjusel suremuse või südame-veresoonkonna haigusjuhtude, sh müokardi infarkt, hospitaliseerimine stenokardia, südamepuudulikkuse või perifeerse veresoonkonna haigusjuhtude 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 hüperparatüreosisi ravis terminaalise 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 steroolidega. 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 steroolidega. 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 uuritava manustati vähemalt üks annus tsinakaltseedi 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 steroolidega.

17 patsiendile manustati vähemalt üks annus tsinakaltseedi 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 tsinakaltseedi 46 täiskasvanud patsiendile (29 patsienti kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga ja 17 primaarse HPT-ga ning raske hüperkaltseemiaga, kellel ravivastus puudus või paratüroidektoomia oli vastunäidustatud) 3 aasta jooksul (keskmiselt 328 päeva kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidele ja keskmiselt 347 päeva primaarse HPT-ga patsientidele). Tsinakaltseedi annus varieerus vahemikus 30 mg kaks korda ööpäevas kuni 90 mg neli korda ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja alusel langes kaltsiumi kontsentratsioon seerumis  $\geq 1$  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 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsiendil 29-st (62%) ja 15 primaarse HPT-ga uuritaval 17-st (88%) saavutati seerumi kaltsiumisisalduse langus  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

28-nädalane platseebokontrolliga uuring hõlmas 67 primaarse HPT-ga patsienti, kes vastasid paratüroidektoomia kriteeriumitele kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsiooni alusel seerumis ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol), kuid  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)), kuid paratüroidektoomia ei olnud võimalik. Ravi tsinakaltseediga alustati annusega 30 mg kaks korda ööpäevas ja tiitriti annuseni, et hoida kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis normväärtuste piirides. Märksa suuremal määral tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) ja kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis langes lähteväärtusest  $\geq 1$  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 Cinacalcet Accord'i suukaudset manustamist saavutatakse tsinakaltseedi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 2...6 tunniga. Uuringutevaheliste võrdluste põhjal on tsinakaltseedi maksimaalne biosaadavus tühja kõhuga isikutel hinnanguliselt ligikaudu 20%...25%. Toiduga koos võetuna suureneb tsinakaltseedi biosaadavus ligikaudu 50%...80%. Tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas suureneb, sõltumata toidu rasvasisaldusest.

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

### Jaotumine

Jaotusruumala on suur (ligikaudu 1000 liitrit), mis viitab ulatuslikule jaotumisele. Tsinakaltseet seondub ligikaudu 97% vereplasma valkudega ning jaotub minimaalselt erütrotsüütides.

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

### Biotransformatsioon

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

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

### Eritumine

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

### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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

Eakad. Vanusega seotud 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 tsinakaltseedi farmakokineetikat märkimisväärselt. Mõõduka maksakahjustusega isikutel oli tsinakaltseedi keskmine AUC ligikaudu 2 korda kõrgem ja raske maksakahjustusega isikutel ligikaudu 4 korda kõrgem, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Tsinakaltseedi keskmine poolväärtusaeg pikenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel 33% ja raske maksakahjustusega patsientidel 70%. Maksafunktsiooni kahjustus ei mõjuta tsinakaltseedi seondumist valkudega. Kuna annuse tiitrimine ohutus- ja

efektiivsusparameetrite põhjal on individuaalne, 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 patsiendi soost tulenev annuse muutmine vajalik.

### Lapsed

Tsinakaltseedi farmakokineetikat on uuritud terminaalse 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, kehapiindala ja kehakaal ei mõjuta oluliselt tsinakaltseedi farmakokineetikat.

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tsinakaltseet ei olnud teratogeenne manustatuna küülikutele annuses, mis AUC põhjal moodustas 0,4 inimese annust sekundaarse HPT korral (180 mg ööpäevas). Mitte-teratogeenne annus rottidele oli AUC põhjal 4,4 inimese annust sekundaarse HPT korral. Inimese annust 180 mg ööpäevas 4 korda ületanud annused ei mõjutanud emas- ega isasloomade viljakust (360 mg ööpäevast annust saava väikese patsientide populatsiooni puhul on 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 ilmnenud mingit genotoksilist või kartsinogeenset potentsiaali. Toksikoloogilistes uuringutes kindlaks tehtud ohutusvahemik on väike loomudelites täheldatud annust piirava hüpokaltseemia tõttu. Toksikoloogia ja kartsinogeensuse uuringutes korduvate annuste manustamisel närilistele 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 lümfoideid muutusi (piirdunult rindkereõõnes ja sellest tingitud kroonilist oksendamist). Kõiki neid toimeid täheldati süsteemse saadavuse korral, mis on AUC alusel ligikaudu võrdne süsteemse saadavusega maksimaalse annuse manustamisel sekundaarse hüperparatüreoosiga patsientidele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Eelželatiniseeritud maisitärklis  
Krospovidoon  
Magneesiumstearaat  
Talk

#### Tableti kate

hüpromelloos  
titaandioksiid (E171)  
laktoosmonohüdraat  
triatsetiin  
kollane raudoksiid (E172)  
indigokarmiin lakk (E132)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

14, 28, 84 tabletti PVC/PE/PVDC/alumiiniumblistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Cinacalcet Accord, 30 mg: 892315  
Cinacalcet Accord, 60 mg: 892415  
Cinacalcet Accord, 90 mg: 892515

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.11.2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2020