Sp. zn. sukls145187/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cinglan 30 mg potahované tablety.
Cinglan 60 mg potahované tablety.
Cinglan 90 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cinacalcetum 30 mg (jako cinacalceti hydrochloridum).
Jedna tableta obsahuje cinacalcetum 60 mg (jako cinacalceti hydrochloridum).
Jedna tableta obsahuje cinacalcetum 90 mg (jako cinacalceti hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Zelené, oválné, bikonvexní potahované tablety (o rozměrech přibližně 4,5 mm x 7 mm), s vyraženým C9CC na jedné straně tablety a 30 na druhé straně.

Zelené, oválné, bikonvexní potahované tablety (o rozměrech přibližně 5,5 mm x 9 mm), s vyraženým C9CC na jedné straně tablety a 60 na druhé straně.

Zelené, oválné, bikonvexní potahované tablety (o rozměrech přibližně 6,5 mm x 10,5 mm), s vyraženým C9CC na jedné straně tablety a 90 na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

<u>Sekundární hyperparatyreóza</u>

Dospělí
Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných dospělých pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin.

Pediatrická populace
Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných dětí ve věku 3 let a starších v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou (viz bod 4.4).

Podle potřeby může být Cinglan součástí léčebného režimu spolu s vazači fosfátů a/nebo s deriváty vitaminu D (viz bod 5.1).

<u>Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza u dospělých</u>

Snížení hyperkalcemie u dospělých pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek.
- s primární hyperparatyreózou (HPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)
Doporučená počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Cinakalcet se má titrovat každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150 a 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH). Hladina PTH má být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání cinakalcetu, s odkazem na aktuální doporučení léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky cinakalcetu. Dále je třeba PTH kontrolovat přibližně každé 1 a 3 měsíce během udržovací léčby. Ke stanovení hladiny PTH lze použít měření intaktního PTH (iPTH) nebo bio-intaktního PTH (biPTH); podávání cinakalcetu nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Úprava dávky na základě hladin vápníku v séru
Hladiny korigovaného sérového vápníku mají být měřeny a monitorovány a mají být stejné nebo vyšší než spodní hranice normálního rozmezí před podáním první dávky cinakalcetu (viz bod 4.4).
Rozsah normálních hladin vápníku se může lišit v závislosti na metodách, které používá místní laboratoř.

Hladinu vápníku v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, vápník v séru má být vyšetřen do 1 týdne po zahájení léčby cinakalcetem nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky má být hladina vápníku v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. V případě, že hladiny korigovaného sérového vápníku klesnou pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/nebo se objeví příznaky hypokalcemie, je doporučeno následující opatření:

Korigovaná sérová hodnota vápníku nebo klinické příznaky hypokalcemie	**Doporučení**
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), nebo při klinických příznacích hypokalcemie	Dle klinického posouzení mohou být použity na zvýšení sérové hladiny vápníku vazače fosfátů obsahující vápník, steroly vitamínu D a/nebo úprava koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají i přes snahu zvýšit hladiny sérového vápníku	Snižte nebo přerušte podávání cinakalcetu.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají a dávku vitamínu D není možné zvýšit	Přerušte podávání cinakalcetu dokud sérové hladiny vápníku nedosáhnou 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) a/nebo dokud neustoupí příznaky hypokalcemie. Léčba má být znovu zahájena použitím druhé nejnižší dávky cinakalcetu.

Pediatrická populace
Korigovaná hodnota sérového vápníku má být před podáním první dávky cinakalcetu v horní hranici referenčního intervalu specifikovaného podle věku nebo nad ní a pečlivě sledována (viz bod 4.4). Normální rozmezí vápníku se liší v závislosti na metodách používaných místní laboratoří a věku dítěte/pacienta.

Doporučená zahajovací dávka u dětí ve věku od 3 let a starších až mladších 18 let je ≤ 0,20 mg/kg jednou denně na základě suché hmotnosti pacienta (viz tabulka 1).

Dávka může být zvýšena, aby se dosáhlo požadovaného cílového rozsahu iPTH. Dávka má být postupně zvyšována prostřednictvím dostupných úrovní dávek (viz tabulka 1), ne častěji než každé 4 týdny. Dávka může být zvýšena až na maximální dávku 2,5 mg/kg/den, která nesmí překročit celkovou denní dávku 180 mg.

Tabulka 1. Denní dávka cinakalcetu u pediatrických pacientů

Suchá hmotnost pacienta (kg)	Úvodní dávka (mg)	Dostupné úrovně dávek (mg)
10 až < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 a 15
≥ 12,5 až < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 a 30
≥ 25 až < 36	5	5; 10; 15; 30 a 60
≥ 36 až < 50		5; 10; 15; 30; 60 a 90
≥ 50 až < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 a 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 a 180

Úprava dávky na základě hladin PTH
Hodnoty PTH mají být hodnoceny nejméně 12 hodin po podání cinakalcetu a hodnoty iPTH mají být měřeny 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo úpravě dávky cinakalcetu.

Dávka má být upravena na základě iPTH, jak je uvedeno níže:

- Pokud je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) a ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), snižte dávku cinakalcetu na další nižší dávku.
- Pokud je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), ukončete léčbu cinakalcetu, léčbu cinakalcetem znovu zahajte další nižší dávkou, jakmile je iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Pokud byla léčba cinakalcetem zastavena po dobu delší než 14 dní, léčbu znovu zahajte doporučenou počáteční dávkou.

Úprava dávky na základě hladin vápníku v séru
Sérový vápník má být měřen do 1 týdne po zahájení léčby nebo úpravě dávky cinakalcetu.

Jakmile je stanovena udržovací dávka, doporučuje se týdenní měření sérového vápníku. Hodnoty vápníku v séru u pediatrických pacientů mají být udržovány v normálním rozmezí. Pokud se hladina vápníku v séru sníží pod normální rozmezí nebo se vyskytnou příznaky hypokalcemie, je třeba učinit vhodné kroky pro úpravu dávky, jak je uvedeno v tabulce 2 níže:

Tabulka 2: Úprava dávky u pediatrických pacientů ve věku ≥ 3 až < 18 let

Korigovaná sérová hodnota vápníku nebo klinické příznaky hypokalcemie	Doporučené dávkování
Korigovaná hladina vápníku v séru stejná nebo nižší než normální hodnota stanovená podle věku nebo pokud se objeví příznaky hypokalcemie bez ohledu na hladinu vápníku.	Zastavte léčbu cinakalcetem.* Podejte doplňky vápníku, fosfátové vazače obsahující vápník a/nebo steroly vitaminu D, jak je klinicky indikováno.
Celkový korigovaný sérový vápník je vyšší než spodní limit normální hodnoty stanovené dle věku, a příznaky hypokalcemie se vyřešily.	Léčbu znovu zahajte další nižší dávkou. Pokud byla léčba cinakalacetem zastavena po dobu delší než 14 dní, znovu zahajte doporučenou počáteční dávkou. Pokud pacient před ukončením léčby dostával nejnižší dávku (1 mg/den), léčbu znovu zahajte stejnou dávkou (1

	mg/den).

* Pokud byla léčba zastavena, má být korigovaný sérový vápník měřen během 5 až 7 dnů

Bezpečnost a účinnost cinakalcetu u dětí ve věku do 3 let pro léčbu sekundární hyperparatyreózy nebyla stanovena. Nejsou dostupné dostatečné údaje.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)
Doporučená počáteční dávka cinakalcetu pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka cinakalcetu má být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového vápníku klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina vápníku v séru má být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky cinakalcetu. Po dosažení udržovací dávky má být sérový vápník kontrolován každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek cinakalcetu má být hladina vápníku v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového vápníku, je třeba zvážit ukončení léčby cinakalcetem (viz bod 5.1).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost cinakalcetu u dětí pro léčbu karcinomu příštítných tělísek a primární hyperparatyreózy nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater
Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater má být cinakalcet užíván s opatrností a během titrace dávky a při pokračující léčbě je třeba pacienty pečlivě monitorovat (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.
Tablety se mají užívat celé a nemají se žvýkat, drtit nebo dělit.

Cinakalcet se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinakalcetu, je-li užíván s jídlem (viz bod 5.2).

Cinakalcet je rovněž k dispozici jako granule pro pediatrické použití. Děti, které potřebují dávky nižší než 30 mg nebo které nejsou schopny polknout tablety, mají dostat cinakalcet granule.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypokalcemie (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sérový vápník
U dospělých a pediatrických pacientů léčených cinakalcetem byly zaznamenány život ohrožující příhody a fatální následky související s hypokalcemií. Projevy hypokalcemie mohou zahrnovat parestezie, myalgie, svalové záškuby, tetanii nebo záchvaty křečí. Pokles sérového vápníku může rovněž prodloužit QT interval, což může vést ke komorové arytmii. U pacientů léčených cinakalcetem

byly sekundárně při hypokalcemii hlášeny případy prodloužení QT intervalu a komorové arytmie (viz bod 4.8). U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou pacienti se známým vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo pacienti léčení přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodlužují, se doporučuje opatrnost.

Vzhledem k tomu, že cinakalcet hladinu sérového vápníku snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcemie (viz bod 4.2). Sérový vápník má být měřen do 1 týdne po zahájení léčby cinakalcetem nebo po úpravě dávky.

Dospělí
Léčba cinakalcetem nesmí být zahájena u pacientů s hladinou vápníku v séru pod spodní hranicí normálního rozpětí (korigováno k albuminu).
U dialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kterým byl podáván cinakalcet, mělo přibližně 30 % pacientů minimálně jednu hodnotu sérového vápníku nižší než 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrická populace
Léčba sekundární HPT cinakalcetem má být zahájena pouze u dětí od 3 let a starších s ESRD na udržovací dialyzační terapii, u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou, a s hodnotou sérového vápníku v horní hranici referenčního intervalu specifikovaného dle věku nebo nad ní.

Pečlivě sledujte hladiny vápníku v séru (viz bod 4.2) a dodržování léčby cinakalcetem pacientem. Pokud máte podezření, že není léčba dodržována, léčbu cinakalcetem nezahajujte nebo nezvyšujte dávku.

Před zahájením podávání cinakalcetu a během léčby zvažte rizika a přínos léčby a schopnost pacienta dodržovat doporučení pro sledování a řízení rizika hypokalcemie.

Informujte pediatrické pacienty a/nebo jejich pečovatele o příznacích hypokalcemie a o významu dodržování pokynů týkajících se monitorování sérového vápníku a dávkování a způsobu podání.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni
Cinakalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených cinakalcetem je zvýšené riziko hypokalcemie (sérové hladiny vápníku < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinakalcetem, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami vápníku a/nebo přítomností zbytkové ledvinné funkce.

<u>Záchvaty křečí</u>
Případy křečových stavů byly hlášeny u pacientů léčených cinakalcetem (viz bod 4.8). Prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového vápníku. Proto mají být hladiny sérového vápníku pečlivě monitorovány u pacientů léčených cinakalcetem, obzvlášť u pacientů s křečemi v anamnéze.

<u>Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání</u>
Případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání byly hlášeny u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí, u kterých nemohl být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin vápníku (viz bod 4.8).

<u>Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky</u>
Cinakalcet opatrně podávejte pacientům, kteří dostávají další léky, o nichž je známo, že snižují hladiny sérového vápníku. Pečlivě sledujte hladinu vápníku v séru (viz bod 4.5).

Pacientům, kterým je podáván cinakalcet, se nesmí podávat etelkalcetid. Souběžné podání může mít za následek závažnou hypokalcemii.

Obecné
Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených cinakalcetem pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku cinakalcetu a/nebo derivátů vitaminu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu
U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin bývají hladiny testosteronu často snížené. V klinické studii dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3 % u pacientů léčených cinakalcetem a o 16,3 % u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených cinakalcetem zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam tohoto poklesu sérového testosteronu není znám.

Porucha funkce jater
Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byl cinakalcet u těchto pacientů užíván s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že snižují hladinu vápníku v séru
Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují sérový vápník a cinakalcetu může vést ke zvýšenému riziku hypokalcemie (viz bod 4.4). Pacienti užívající cinakalcet nesmějí dostávat etelkalcetid (viz bod 4.4).

Účinek jiných léčiv na cinakalcet
Cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinakalcetu. Jestliže pacient užívající cinakalcet zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itrakonazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování cinakalcetu upravit.

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36-38 % vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxaminu, ciprofloxacinu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebylo zkoumáno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

Uhličitan vápenatý: Současné podávání uhličitanu vápenatého (jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Sevelamer: Současné podávání sevelameru (2400 mg třikrát denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Pantoprazol: Současné podávání pantoprazolu (80 mg jednou denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Účinek cinakalcetu na jiná léčiva
Léčivé přípravky metabolizované enzymem P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li cinakalcet podáván s individuálně titrovanými látkami s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně

metabolizovány CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

Desipramin: Souběžné podávání 90 mg cinakalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením CYP2D6, významně zvýšilo hladiny desipraminu, a to až 3,6krát (90% interval spolehlivosti od 3,0 do 4,4) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Dextromethorfan: Opakované dávky 50 mg cinakalcetu zvýšily 11násobně AUC 30 mg dextromethorfanu (primárně metabolizovaného působením CYP2D6) u pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Warfarin: Opakované perorální podání cinakalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII) warfarinu.

Absence účinku cinakalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání pacientům signalizuje, že cinakalcet není u člověka induktorem CYP3A4, CYP1A2 nebo CYP2C9.

Midazolam: Současné podávání cinakalcetu (90 mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinakalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP3A5, jako jsou některá imunosupresiva, včetně cyklosporinu a takrolimu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinakalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanech a králících neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu váhy plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici (viz bod 5.3). Cinakalcet se má během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení
Není známo, zda je cinakalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinakalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko:plazma. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii cinakalcetem, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Fertilita
Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku cinakalcetu na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly účinky na fertilitu pozorovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Závratě a záchvaty, které mohou mít zásadní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, byly hlášeny u pacientů užívajících cinakalcet (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

a) Souhrn bezpečnostního profilu

Sekundární hyperparatyreóza, karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza
Na základě dostupných údajů od pacientů užívajících cinakalcet v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky nauzea a zvracení. Nauzea a

zvracení byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů přechodného charakteru. Přerušení terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo způsobeno především nauzeou a zvracením.

b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinakalcetem v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích na podkladě prokázaného stanovení příčinných souvislostí, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií a po uvedení přípravku na trh jsou:

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Frekvence výskytu**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy imunitního systému	Časté*	• Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	• Anorexie • Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté	• Křeče† • Závratě • Parestezie • Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Není známo*	• Zhoršení srdečního selhání† • Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii†
Cévní poruchy	Časté	• Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	• Infekce horních cest dýchacích • Dyspnoe • Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	• Nauzea • Zvracení
	Časté	• Dyspepsie • Průjem • Bolest břicha • Bolest horní poloviny břicha • Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	• Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	• Myalgie • Svalové křeče • Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	• Astenie
Vyšetření	Časté	• Hypokalcemie† • Hyperkalemie • Snížené hladiny testosteronu†

†viz bod 4.4
*viz bod c

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení cinakalcetu na trh byly zaznamenány hypersenzitivní reakce zahrnující angioedém a kopřivku. Frekvenci jednotlivých účinků včetně angioedému a kopřivky nelze z dostupných údajů odhadnout.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

U pacientů se zhoršenou srdeční funkcí v postmarketingovém sledování bezpečnosti léčených cinakalcetem byly hlášeny idiosynkratické případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání. Frekvenci těchto účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii

Po uvedení cinakalcetu na trh bylo zaznamenáno prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii, frekvenci těchto účinků nelze z dostupných údajů určit (viz bod 4.4).

d) Pediatrická populace

Bezpečnost cinakalcetu pro léčbu sekundární HPT u dialyzovaných pediatrických pacientů s ESRD byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a jedné jednoramenné studii (viz bod 5.1). U všech pediatrických subjektů vystavených cinakalcetu v klinických studiích mělo celkem 19 subjektů (24,1 %; 64,5 pacientů na 100 paciento-roků) alespoň jednu nežádoucí příhodu hypokalcemie. Fatální následek byl hlášen u pacienta v pediatrickém klinickém hodnocení se závažnou hypokalcemií (viz bod 4.4).

Cinakalcet má být u pediatrických pacientů použit pouze tehdy, pokud potenciální přínos odůvodňuje potenciální riziko.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dávky titrované až do dávky 300 mg jednou denně byly podávány dospělým pacientům, kteří podstoupili dialýzu, bez nežádoucích účinků. Denní dávka 3,9 mg/kg byla předepsána pediatrickému pacientovi, který podstoupil dialýzu v klinické studii s následnou mírnou bolestí žaludku, nauzeou a zvracením.
Předávkování cinakalcetem může vyvolat hypokalcemii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným známkám a příznakům hypokalcemie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinakalcetu na bílkoviny není hemodialýza při předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující homeostázu vápníku, jiné antiparatyreoidální látky. ATC kód: H05BX01.

Mechanismus účinku
Receptor pro vápník na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinakalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární vápník. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny vápníku v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinakalcetu.
Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace vápníku v séru během intervalu mezi dávkami konstantní.

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí
Uskutečnily se tři šestiměsíční, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s neléčenou sekundární hyperparatyreózou v konečném stádiu onemocnění ledvin (n=1136). Demografické a základní vstupní znaky byly typické pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou. Průměrná hodnota vstupní hladiny iPTH, zahrnující všechny 3 studie, byla 733 pg/l (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinakalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. 66 % pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitaminu D a více než 90 % užívalo vazače fosfátů. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového vápníku a fosforu (Ca x P), vápníku a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinakalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly shodné ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo základního kritéria úspěšnosti (definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) dosaženo u 41%, 46 % a 35 % pacientů užívajících cinakalcet ve srovnání s 4 %, 7 % a 6 % pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o ≥ 30 % bylo dosaženo přibližně u 60 % pacientů, kteří užívali cinakalcet, a tento účinek byl shodný u celého spektra vstupních hodnot iPTH. Průměrný pokles sérového Ca x P, vápníku a fosforu byl 14 %, 7 % a 8 % v jednotlivých studiích.

Pokles iPTH a Ca x P přetrvával po dobu 12 měsíců léčby. Cinakalcet snižoval iPTH, Ca x P, hladinu vápníku a fosforu bez ohledu na počáteční hodnoty iPTH nebo Ca x P, způsob dialýzy (peritoneální dialýza versus hemodialýza), trvání dialýzy, nebo zda pacient užíval deriváty vitaminu D, či nikoli.

Snížení hladiny PTH bylo spojeno s nesignifikantním poklesem markerů kostního metabolismu (specifický kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-telopeptid, obměna kostní hmoty [bone turnover] a kostní fibróza). Podle dodatečného vyhodnocení souhrnných údajů za 6 a 12 měsíců klinických studií byl Kaplan-Meierův odhad pro zlomeniny kostí a paratyreoidektomie nižší ve skupině užívající cinakalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinakalcet snížil hladinu PTH v jejich případě stejně jako u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s ledvinným selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinakalcet, jsou více ohroženi hypokalcemií, než cinakalcetem léčení pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzování, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami vápníku a/nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie, která u 3 883 dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou a chronickým onemocněním ledvin hodnotila, zda léčba cinakalcetem ve srovnání s placebem snižuje riziko úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárních příhod. Studie nedosáhla primárního cíle, tj. neprokázala snížení rizika úmrtí ze všech příčin nebo kardiovaskulárních příhod, které zahrnovaly infarkt myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris, srdeční selhání nebo

periferní vaskulární příhodu (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Po úpravě na vstupní charakteristiky byl HR pro primární složený cíl 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Pediatrická populace
Účinnost a bezpečnost cinakalcetu v léčbě sekundární hyperparatyreózy u dialyzovaných pediatrických pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a v jedné jednoramenné studii.

Studie 1 byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se 43 pacienty ve věku 6 až < 18 let, kteří byli randomizováni k užívání cinakalcetu (n = 22) nebo placeba (n = 21). Ve studii byla 24týdenní perioda titrace dávky následovaná 6týdenní fází hodnotící účinnost (EAP) a 30týdenním nezaslepeným prodloužením. Průměrný věk při vstupu do studie byl 13 let (rozmezí 6 až 18 let). Většina pacientů (91 %) užívala při vstupu do studie steroly vitaminu D. Průměrné koncentrace iPTH (SD) při vstupu do studie byly 757,1 (440,1) pg/ml pro skupinu léčenou cinakalcetem a 795,8 (537,9) pg/ml pro skupinu s placebem. Průměrné koncentrace (SD) celkového korigovaného sérového vápníku při vstupu do studie byly 9,9 (0,5) mg/dl pro skupinu léčenou cinakalcetem a 9,9 (0,6) mg/dl pro skupinu s placebem. Průměrná maximální denní dávka cinakalcetu byla 1,0 mg/kg/den.

Procento pacientů, kteří dosáhli primárního cíle (≥ 30% snížení průměrné sérové hladiny iPTH od vstupu do studie v průběhu EAP; týdny 25 až 30) bylo 55 % ve skupině léčené cinakalcetem a 19,0 % ve skupině s placebem (p = 0,02). Průměrné hladiny sérového vápníku byly v průběhu EAP ve skupině léčené cinakalcetem v normálním rozmezí. Tato studie byla předčasně ukončena kvůli úmrtí se závažnou hypokalcemií ve skupině léčené cinakalcetem (viz bod 4.8).

Studie 2 byla otevřená studie s 55 pacienty ve věku 6 až < 18 let (průměr 13 let), kteří byli randomizováni k užívání cinakalcetu spolu se standardní léčbou (SOC, n = 27) nebo pouze k SOC (n = 28). Většina pacientů (75 %) užívala při vstupu do studie steroly vitaminu D. Průměrné koncentrace iPTH (SD) při vstupu do studie byly 946 (635) pg/ml pro skupinu léčenou cinakalcetem + SOC a 1228 (732) pg/ml pro skupinu se SOC. Průměrné koncentrace (SD) celkového korigovaného sérového vápníku při vstupu do studie byly 9,8 (0,6) mg/dl ve skupině léčené cinakalcetem + SOC a 9,8 (0,6) mg/dl pro skupinu se SOC. 25 pacientů dostalo alespoň jednu dávku cinakalcetu a průměrná maximální denní dávka cinakalcetu byla 0,55 mg/kg/den. Studie nedosáhla primárního cíle (≥ 30% snížení průměrné plazmatické hladiny iPTH z výchozích hodnot v průběhu EAP; týdny 17 až 20). Snížení ≥ 30 % průměrné plazmatické hladiny iPTH z výchozích hodnot v průběhu EAP bylo dosaženo u 22 % pacientů ve skupině léčené cinakalcetem + SOC a u 32 % pacientů ve skupině se SOC.

Studie 3 byla 26týdenní, otevřená, jednoramenná bezpečnostní studie u pacientů ve věku 8 měsíců až < 6 let (průměrný věk 3 roky). Pacienti dostávající konkomitantní medikaci, která prodlužuje korigovaný QT interval, byli za studie vyřazeni. Průměrná suchá hmotnost při vstupu do studie byla 12 kg. Počáteční dávka cinakalcetu byla 0,20 mg/kg. Většina pacientů (89 %) užívala při vstupu do studie steroly vitaminu D. Sedmnáct pacientů dostalo alespoň jednu dávku cinakalcetu a 11 pacientů dokončilo alespoň 12 týdnů léčby. Nikdo ve věku 2-5 let neměl korigovaný sérový vápník < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Koncentrace iPTH byly sníženy o ≥ 30 % ze vstupních hodnot u 71 % pacientů (12 ze 17) ve studii.

<u>Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza</u>
V jedné studii užívalo cinakalcet 46 pacientů (29 s karcinomem příštítného tělíska a 17 s primární HPT a závažnou hyperkalcemií, u kterých paratyroidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT). Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Základním ukazatelem studie byl pokles hladiny sérového vápníku o ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l).
U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla průměrná hladina sérového vápníku ze 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové

hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U 18 z 29 pacientů (62%)
s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88%) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového vápníku o ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l).

Do 28týdenní placebem kontrolované studie bylo zahrnuto 67 pacientů s primární HPT, kteří splnili kritéria pro paratyroidektomii na základě korigovaných celkových sérových hladin vápníku (> 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) a ≤ 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l), ale kteří paratyroidektomii nemohli podstoupit. Podávání cinakalcetu bylo zahájeno dávkou 30 mg dvakrát denně, která byla titrována k udržení korigované celkové koncentrace sérového vápníku v normálním rozmezí. Signifikantně vyšší procento pacientů léčených cinakalcetem dosáhlo průměrných korigovaných celkových sérových koncentrací vápníku ≤ 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) a poklesu průměrné korigované celkové koncentrace sérového vápníku ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) oproti výchozím hodnotám ve srovnání s pacienty na placebu (75,8 % versus 0 %, resp. 84,8 % versus 5,9 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po perorálním podání cinakalcetu dosáhne cinakalcet maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2-6 hodin. Na podkladě srovnávacích studií je absolutní biologická dostupnost cinakalcetu podávaného nalačno odhadována asi na 20 až 25 %. Podání cinakalcetu současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50 až 80 %. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

Při dávkách nad 200 mg byla absorpce saturovaná, pravděpodobně důsledkem špatné rozpustnosti.

Distribuce
Distribuční objem je vysoký (přibližně 1000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinakalcet se váže přibližně z 97 % na plazmatické bílkoviny a do erytrocytů proniká minimálně.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a terminálním poločasem 30-40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem.

Biotransformace
Cinakalcet je metabolizován různými enzymy, převážně CYP3A4 a CYP1A2 (podíl CYP1A2 nebyl klinicky specifikován). Hlavní metabolity v oběhu jsou inaktivní.

Podle údajů získaných *in vitro* je cinakalcet silný inhibitor CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 ani induktory CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace
Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinakalcet rychle a rozsáhle metabolizován oxidací a následnou konjugací. Vylučování metabolitů ledvinami byla převládající cesta eliminace radioaktivity. Asi 80 % dávky se objevilo v moči a 15 % ve stolici.

Linearita/nelinearita
Hodnoty AUC a C_{max} cinakalcetu se zvyšují přibližně lineárně v rozmezí dávek 30 až 180 mg jednou denně.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah
Krátce po podání dávky se hladina PTH začíná snižovat až na minimální hodnotu přibližně 2 až 6 hodin po podání dávky, což odpovídá C_{max} cinakalcetu. Poté, co hladiny cinakalcetu začnou klesat,

se hladiny PTH zvyšují až do 12 hodin po dávce a potom suprese PTH zůstává přibližně konstantní až do konce dávkovacího intervalu jedenkrát denně. V klinických studiích s cinakalcetem byly hladiny PTH měřeny na konci dávkovacího intervalu.

Starší pacienti:
Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice cinakalcetu v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin:
Farmakokinetický profil cinakalcetu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů hemodialyzovaných nebo na peritoneální dialýze je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha funkce jater:
Lehká porucha funkce jater znatelně neovlivnila farmakokinetiku cinakalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinakalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Průměrný poločas cinakalcetu je prodloužen o 33 %, respektive 70 % u pacientů se středně těžkou, respektive těžkou poruchou funkce jater. Poškození jaterních funkcí nemá vliv na vazbu cinakalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování upravuje individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, není u pacientů s poruchou funkce jater žádná další úprava dávky nutná (viz body 4.2 a 4.4).

Pohlaví:
Clearance cinakalcetu může být u žen nižší než u mužů. Vzhledem k tomu, že dávka se stanovuje individuálně, není nutné dávku dále upravovat podle pohlaví pacienta.

Pediatrická populace:
Farmakokinetika cinakalcetu byla zkoumána u dětských dialyzovaných pacientů s ESRD ve věku 3 až 17 let. Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách cinakalcetu jedenkrát denně byly plazmatické koncentrace cinakalcetu (hodnoty C_{max} a AUC po normalizaci dle dávky a hmotnosti) podobné jako u dospělých pacientů.

Byla provedena populační farmakokinetická analýza s cílem vyhodnotit účinky demografických charakteristik. Tato analýza neprokázala významný vliv věku, pohlaví, rasy, tělesného povrchu a tělesné hmotnosti na farmakokinetiku cinakalcetu.

Kouření:
Clearance cinakalcetu je u kuřáků vyšší než u nekuřáků, pravděpodobně indukcí metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinakalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cinakalcet neměl teratogenní účinky na králíky, kterým byl podáván 0,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky pro člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka - 180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

U březích potkaních samic byl při nejvyšších dávkách pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti a příjmu potravy. Pokles váhy plodu byl zjištěn u těchto samic při dávkách vyvolávajících těžkou hypokalcemii. Bylo prokázáno, že cinakalcet prochází placentární bariérou u králíků.

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinakalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou úzké kvůli hypokalcemii, která byla pozorována u zvířat a která limituje dávku. Ve studiích s hlodavci, zaměřených na vliv opakovaně podávané dávky na toxicitu a karcinogenicitu, byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán ve studiích provedených se psy ani s opicemi a nebyl pozorován ani v humánních klinických studiích, kde patřil možný vznik katarakty ke sledovaným parametrům. Je známo, že katarakta se může vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcemie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěny hodnoty IC_{50} pro serotoninový přenašeč 7krát vyšší a pro K_{ATP} kanály 12krát vyšší než EC_{50} pro kalciový receptor získané za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinakalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

Ve studiích toxicity u mladých psů byly pozorovány třes jako následek snížení vápníku v séru, zvracení, snížení a zvýšení tělesné hmotnosti, snížený počet červených krvinek, mírné snížení parametrů kostní denzitometrie, reverzibilní rozšíření růstových destiček dlouhých kostí a histologické změny lymfatických uzlin (omezené na hrudní dutinu a připisované chronickému zvracení). Všechny tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici, na bázi AUC, odpovídající přibližně expozici pacientů maximální dávce pro léčbu sekundární HPT.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulosa (E 460)
Povidon (K-29/32)
Krospovidon (Typ A a B)
Magnesium-stearát (E 572)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety:
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (L 4000)
Mastek (E 553b)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVdC/Al průsvitný blistr

Krabičky obsahují 10, 14, 20, 28, 30, 84 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Cinglan 30 mg potahované tablety: 56/007/18-C
Cinglan 60 mg potahované tablety: 56/008/18-C
Cinglan 90 mg potahované tablety: 56/009/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 8. 2019