

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cinacalcet Teva, 30 mg, tabletki powlekane  
Cinacalcet Teva, 60 mg tabletki powlekane  
Cinacalcet Teva, 90 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).  
Jedna tabletki powlekana zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).  
Jedna tabletki powlekana zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Tabletki 30 mg:

jasnozielone do zielonych, owalne tabletki powlekane (10 mm x 6 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „C30” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Tabletki 60 mg

jasnozielone do zielonych, owalne tabletki powlekane (13 mm x 8 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „C60” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Tabletki 90 mg

jasnozielone do zielonych, owalne tabletki powlekane (15 mm x 9 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „C90” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism - HPT) u chorych w schyłkowym stadium choroby nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) leczonych długotrwale dializą.

Cinacalcet Teva może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne (patrz punkt 5.1).

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

- z rakiem przytarczyc.
- z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których ze względu na stężenie wapnia w surowicy krwi (według odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia) wskazana byłaby paratyreoidektomia (operacja usunięcia przytarczyc), ale u których wykonanie takiego zabiegu jest klinicznie niewłaściwe lub jest przeciwwskazane.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

## Wtórna nadczynność przytarczyc

### *Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu Cinacalcet Teva należy stopniowo zwiększać co 2-4 tygodnie do dawki maksymalnej 180 mg jeden raz na dobę w celu osiągnięcia pożądanego stężenia hormonu przytarczyc (ang. parathyroid hormone – PTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH). Stężenie PTH należy oznaczać przynajmniej 12 godzin po podaniu produktu Cinacalcet Teva. Należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od dostosowania dawki produktu Cinacalcet Teva. Stężenie PTH, należy monitorować mniej więcej co 1-3 miesiące w okresie leczenia podtrzymującego. Do pomiaru stężenia PTH można wykorzystywać test intact PTH (iPTH) lub bio-intact PTH (biPTH). Podawanie cynacalcetu nie wpływa na związek między iPTH a biPTH.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie stopniowego zwiększania dawki i w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawki produktu Cinacalcet Teva. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się do wartości mniejszych niż prawidłowe, należy podjąć odpowiednie działania, w tym dostosowanie dawek podawanych jednocześnie leków (patrz punkt 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Cinacalcet Teva nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4).

## Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

### *Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Zalecaną dawką początkową produktu Cinacalcet Teva u dorosłych jest 30 mg podawane dwa razy na dobę. Dawkę produktu Cinacalcet Teva należy stopniowo zwiększać co 2 do 4 tygodni według następującego schematu: 30 mg dwa razy na dobę, 60 mg dwa razy na dobę, 90 mg dwa razy na dobę oraz 90 mg trzy lub cztery razy na dobę, w zależności od potrzeb, w celu zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do wartości z górnej granicy lub poniżej górnej granicy normy. Dawka maksymalna stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 90 mg cztery razy na dobę.

Stężenie wapnia w surowicy należy zmierzyć w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawki produktu Cinacalcet Teva. Po ustaleniu wielkości dawki podtrzymującej, stężenie wapnia należy oznaczać co 2 do 3 miesięcy. Po osiągnięciu maksymalnej dawki cynacalcetu, należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć zaprzestanie stosowania cynacalcetu (patrz punkt 5.1).

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Cinacalcet Teva nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4).

## **Zaburzenia czynności wątroby**

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej. Jednak pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni być ściśle monitorowani podczas okresu zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia produktem Cinacalcet Teva (patrz punkty 4.4 i 5.2).

## **Sposób podawania**

Do stosowania doustnego. Zaleca się przyjmowanie produktu Cinacalcet Teva w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynacalcetu przyjmowanego z pokarmem zwiększa się (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować w całości, nie dzieląc ich.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Stężenie wapnia w surowicy

Leczenia produktem Cinacalcet Teva nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest poniżej wartości z dolnego zakresu normy.

U dorosłych oraz w grupie dzieci i młodzieży, leczonych cynakalcetem, zgłaszano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem zdarzenia związane z hipokalcemią. Objawami hipokalcemii mogą być: parestezje, bóle mięśni, skurcze, tężyczka i drgawki. Zmniejszenie stężenia wapnia może również wydłużać odstępow QT, co może powodować wtórne do hipokalcemii wystąpienie komorowego zaburzenia rytmu serca. Zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowego zaburzenia rytmu serca u pacjentów leczonych cynakalcetem (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka powodującymi wydłużenie odstępu QT, np. u pacjentów ze stwierdzonym wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT.

Ze względu na to, że cynacalcet zmniejsza stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować, czy nie występują u nich objawy hipokalcemii (patrz punkt 4.2). W ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania produktu Cinacalcet Teva lub zmiany jego dawki, należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać średnio raz w miesiącu.

Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i (lub) pojawią się objawy hipokalcemii, zaleca się następujący sposób postępowania:

<b>Stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii</b>	<b>Zalecenia</b>
---	------------------

< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub występują kliniczne objawy hipokalcemii	Na podstawie oceny klinicznej w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można podawać związki wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D i (lub) modyfikować stężenie wapnia w płynie dializacyjnym.
---	--

< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub utrzymują się kliniczne objawy hipokalcemii, pomimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy	Zmniejszyć dawkę lub odstawić produkt Cinacalcet Teva.
---	--

≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub utrzymują się objawy hipokalcemii, a dawki witaminy D nie można zwiększyć	Wstrzymać podawanie cynakalcetu do czasu, aż stężenie wapnia w surowicy osiągnie wartość 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i (lub) ustąpią objawy hipokalcemii. Ponowne leczenie należy rozpocząć stosując kolejną, najmniejszą dawkę cynakalcetu.
--	---

U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano cynacalcet, około 30% pacjentów miało przynajmniej raz wartość stężenia wapnia w surowicy poniżej 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cynacalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że u niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych cynakalcetem ryzyko wystąpienia hipokalcemii było większe (stężenie wapnia w surowicy < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) w porównaniu z dializowanymi pacjentami leczonymi cynakalcetem, co może być spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) resztkową czynnością nerek.

## **Drgawki**

W badaniach klinicznych drgawki zaobserwowano u 1,4% pacjentów leczonych cynakalcetem oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Przyczyna zgłaszanej różnicy w częstości pojawienia się drgawek jest nieznana, próg wystąpienia drgawek jest jednak zmniejszony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

## **Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca**

W trakcie nadzorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu go do obrotu, u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca, w których związek ze stosowaniem cynakalcetu nie mógł być całkowicie wykluczony. Przypadki te mogły być spowodowane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy. Dane z badań klinicznych wykazały, że niedociśnienie wystąpiło u 7% pacjentów leczonych cynakalcetem i u 12% pacjentów otrzymujących placebo, a niewydolność serca występowała u 2% pacjentów otrzymujących cynakalcet lub placebo.

## **Ogólne**

Adynamiczna choroba kości może rozwinąć się, jeżeli stężenie PTH pozostaje długotrwale zmniejszone o około 1,5 raza poniżej wartości górnej granicy normy podczas oznaczania iPTH. Jeżeli stężenie PTH spadnie poniżej zalecanego pożądanego zakresu u pacjentów leczonych produktem Cinacalcet Teva, należy zmniejszyć dawkę produktu i (lub) witaminy D lub przerwać leczenie.

## **Stężenie testosteronu**

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenie testosteronu często jest poniżej normy. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z ESRD leczonych dializami, stężenie wolnego testosteronu zmniejszyło się średnio o 31,3% u pacjentów leczonych produktem Cinacalcet Teva oraz o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo po 6 miesiącach leczenia. Otwarte badanie, które było kontynuacją powyższego wykazało, że u pacjentów leczonych cynakalcetem nie następuj dalsze zmniejszanie stężenia testosteronu ani wolnego, ani całkowitego w ciągu 3 lat trwania badania.

Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu jest nieznane.

## **Zaburzenia czynności wątroby**

Ze względu na możliwość od dwukrotnego do czterokrotnego zwiększenia stężenia cynakalcetu w osoczu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha), pacjenci ci powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia cynakalcetem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Wpływ innych leków na cynakalcet**

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, 200 mg 2 razy na dobę, wywołało około dwukrotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki produktu Cinacalcet Teva może być konieczne, jeżeli pacjent otrzymujący go rozpoczyna lub przerywa stosowanie silnego inhibitora (np. ketokonazol, itraconazol, telitromycyna, worykonazol, rytonawir) bądź induktora (np. ryfampicyna) tego enzymu (patrz punkt 4.4).

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. Palenie tytoniu indukuje CYP1A2; klirens cynakalcetu jest o 36-38% większy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Wpływ inhibitorów CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna) na stężenie cynakalcetu w osoczu nie był badany. Dostosowanie dawki może być konieczne, jeżeli pacjent zacznie palić lub rzuci palenie albo, jeżeli jednocześnie zostanie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

Węglan wapnia: Jednoczesne podawanie węglanu wapnia (pojedyncza dawka 1500 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Sewelamer: Jednoczesne podawanie sewelameru (2400 mg 3 razy na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

***Pantoprazol:*** Jednoczesne podawanie pantoprazolu (80 mg na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

#### **Wpływ cynakalcetu na inne leki**

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być dostosowanie dawek leków stosowanych jednocześnie, z produktem Cinacalcet Teva, jeśli są one substancjami dawkowanymi indywidualnie, o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanymi głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol, dezypramina, nortryptylina, klomipramina).

***Dezypramina:*** Jednoczesne przyjmowanie 90 mg cynakalcetu raz na dobę i 50 mg dezypraminy – trójpięściennego leku przeciwdepresyjnego metabolizowanego głównie przez CYP2D6, znacząco (3,6-krotnie; 90% CI 3,0; 4,4), zwiększyło ekspozycję na dezypraminę u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

***Warfaryna:*** Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII) warfaryny. Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

***Midazolam:*** Jednoczesne podawanie cynakalcetu (90 mg) z podawanym doustnie midazolamem (2 mg), który jest substratem dla CYP3A4 i CYP3A5, nie zmieniało farmakokinetyki midazolamu. Dane te sugerują, że cynakalcet nie wpływałby na farmakokinetykę takich grup leków, które metabolizowane są przez CYP3A4 i CYP3A5. Należą do nich m. in. leki immunosupresyjne, w tym cyklosporyna i takrolimus.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania cynakalcetu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego działania na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. W badaniach na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono objawów toksyczności dla zarodków i płodów, z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała płodu u szczurów w dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Produkt Cinacalcet Teva należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu.

##### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy cynakalcet przenika do mleka ludzkiego. Cynakalcet przenika do mleka karmiących szczurów (wysoki stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu). Po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka należy zdecydować o przerwaniu albo karmienia, albo podawania produktu Cinacalcet Teva.

##### **Płodność**

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu cynakalcetu na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na płodność w badaniach na zwierzętach.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania**

## Wtórna nadczynność przytarczyc, rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Na podstawie dostępnych danych dotyczących pacjentów otrzymujących cynakalcet w badaniach kontrolowanych placebo i w badaniach z jednym ramieniem leczenia, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty. Nudności i wymioty były o łagodnym do umiarkowanego nasileniu oraz miały charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie spowodowane nudnościami i wymiotami.

### b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, rozważone jako co najmniej możliwe związane z leczeniem cynakalcetem, występujące w badaniach kontrolowanych placebo i w badaniach z jednym ramieniem leczenia zostały opisane poniżej na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego za pomocą następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie kontrolowanych badań klinicznych i zgłoszeń po dopuszczeniu do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często*	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt Zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drgawki† Zawroty głowy Parestezje Ból głowy
Zaburzenia serca	Częstość nieznana*	Nasilenie niewydolności serca† Wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii†
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych Duszność Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności Wymioty
	Często	Niestrawność Biegunka Ból brzucha Ból w górnej części brzucha Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni Skurcze mięśni Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
Badania diagnostyczne	Często	Hipokalcemia†

		Hiperkalemia Zmniejszone stężenie testosteronu†
--	--	---

†patrz punkt 4.4

\*patrz punkt c

### c) Omówienie wybranych działań niepożądanych

#### Reakcje nadwrażliwości

W trakcie stosowania cynakalcetu po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki, nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

#### Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca

W trakcie nadzorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu go do obrotu, u pacjentów z zaburzeniami czynności serca leczonych cynakalcetem raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca. Częstość ich występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych

#### Wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii

W trakcie stosowania cynakalcetu po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano działania niepożądane w postaci wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca w wyniku hipokalcemii, których częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych (patrz punkt 4.4).

### d) Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cinacalcet Teva nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone. W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zgłoszono zgon uczestniczącego w nim pacjenta z powodu ciężkiej hipokalcemii (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego.

## 4.9 Przedawkowanie

Podawanie dializowanym pacjentom dawek zwiększanych stopniowo do dawki 300 mg raz na dobę okazało się bezpieczne.

Przedawkowanie produktu Cinacalcet Teva może prowadzić do hipokalcemii. W przypadku przedawkowania pacjentów należy monitorować ze względu na ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na to, że cynakalcet w znacznym stopniu wiąże się z białkami, hemodializa nie jest skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substancje wpływające na homeostazę wapnia, substancje przeciwprztyarczycowe. Kod ATC: H05BX01.

#### **Mechanizm działania**

Receptory wykrywające wapń na powierzchni głównych komórek gruczołu przytarczycznego zapewniają podstawową regulację wydzielania PTH. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio zmniejszającym stężenie PTH poprzez zwiększanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Zmniejszenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się na stałym poziomie w przerwie między dawkami.

#### **Wtórna nadczynność przytarczyc**

Przeprowadzone zostały trzy, 6-miesięczne, kontrolowane placebo badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u dializowanych pacjentów z ESRD i z niewyrównaną wtórną HPT (n=1136). Parametry demograficzne i początkowe były reprezentatywne dla populacji pacjentów dializowanych z wtórną HPT. Średnie początkowe stężenia iPTH w 3 badaniach wynosiły odpowiednio 733 i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) w grupie leczonej cynakalcetem i w grupie otrzymującej placebo. 66% pacjentów otrzymywało witaminę D przed przystąpieniem do badania, zaś > 90% otrzymywało preparaty wiążące fosforany. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo i standardową opieką, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, iloczynu Ca x P oraz stężeń wapnia i fosforu. Wyniki te były zgodne we wszystkich 3 badaniach. W każdym badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy (odsetek pacjentów z iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) został osiągnięty przez 41%, 46% i 35% pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z 4%, 7% i 6% pacjentów otrzymujących placebo. Około 60% pacjentów leczonych cynakalcetem osiągnęło  $\geq$  30% zmniejszenie stężenia iPTH, a działanie to było jednakowe dla całego zakresu początkowych stężeń iPTH. Średnie zmniejszenie stężenia w surowicy Ca x P, wapnia i fosforu wynosiło odpowiednio 14%, 7% i 8%.

Zmniejszone stężenie iPTH i iloczyn Ca x P utrzymywały się przez 12 miesięcy leczenia. Cynakalcet zmniejszał stężenie iPTH i iloczyn Ca x P oraz stężenia wapnia i fosforu niezależnie od początkowego stężenia iPTH lub Ca x P, typu dializy (otrzewnowa lub hemodializa), czasu trwania dializy oraz podawania lub niepodawania witaminy D.

Zmniejszenie stężenia PTH wiązało się z nieistotnym zmniejszeniem stężenia markerów metabolizmu kostnego (fosfataza alkaliczna swoista dla kości, N-telopeptyd, obrót kostny i zwłóknienia kości). W analizach zbiorczych danych z 6- i 12-miesięcznych badań klinicznych analizy Kaplana-Meiera dla złamań kości i paratyreoidektomii były statystycznie znacznie niższe w grupie leczonej cynakalcetem niż w grupie kontrolnej.

Dane uzyskane z badań klinicznych u niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których wystąpiła wtórna nadczynność przytarczyc, wskazują na to, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u pacjentów z ESRD i wtórną nadczynnością przytarczyc, leczonych dializami. U pacjentów z niewydolnością nerek niewymagających jeszcze dializoterapii nie określono jednak skuteczności, bezpieczeństwa, optymalnych dawek ani też punktów docelowych leczenia. Dotychczasowe badania wykazują, że niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek leczeni cynakalcetem narażeni są na większe ryzyko hipokalcemii niż dializowani pacjenci z ESRD leczeni cynakalcetem. Może być to spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) resztkową czynnością nerek.



Badanie EVOLVE (ang. EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) było randomizowanym badaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym chlorowodorek cynakalcetu porównywano z placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu z każdej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u 3883 pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i przewlekłą chorobą nerek poddawanych dializie. W badaniu tym nie osiągnięto głównego celu, tj. nie wykazano zmniejszenia ryzyka zgonu z każdej przyczyny występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej, niewydolności serca lub obwodowego zdarzenia naczyniowego (HR 0,93; 95% CI: 0,85; 1,02; p = 0,112). Po uwzględnieniu początkowej charakterystyki pacjentów w analizie wtórnej, HR dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego wyniósł 0,88 (95% CI: 0,79; 0,97).

### **Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc**

W jednym badaniu 46 pacjentów (29 z rakiem przytarczyc i 17 z pierwotną nadczynnością przytarczyc i ciężką hiperkalcemią), u których istniały przeciwwskazania do operacji usunięcia przytarczyc lub operacja zakończyła się niepowodzeniem, przyjmowało cynakalcet przez okres do 3 lat (średnio przez 328 dni w przypadku pacjentów z rakiem przytarczyc i średnio 347 dni w przypadku pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc). Cynakalcet podawano w dawkach w zakresie od 30 mg dwa razy na dobę do 90 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania było zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). U pacjentów z rakiem przytarczyc średnie stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyły się z 14,1 mg/dl do 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l do 3,1 mmol/l), natomiast u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenie wapnia w surowicy krwi uległo zmniejszeniu z 12,7 mg/dl do 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l do 2,6 mmol/l). U 18 spośród 29 pacjentów (62%) z rakiem przytarczyc oraz u 15 z 17 pacjentów (88%) z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyły się o  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

W badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni wzięło udział 67 pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których na podstawie skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy  $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) ale  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l) zostały spełnione kryteria do wykonania paratyreoidektomii, ale którzy nie byli w stanie poddać się zabiegowi usunięcia przytarczyc. Cynakalcet podawany był w początkowej dawce 30 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększanej, aby utrzymać skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie. Zmniejszenie średniego skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) i  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) względem początkowego średniego skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy, osiągnął zdecydowanie większy odsetek pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 75,8% w porównaniu do 0% i 84,8% w porównaniu do 5,9%).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

Po doustnym podaniu cynakalcetu maksymalne stężenie cynakalcetu w osoczu występuje w ciągu około 2 do 6 godzin. Na podstawie porównania poszczególnych badań bezwzględna biodostępność cynakalcetu u osobników na czczo oceniono na około 20-25%. Podawanie cynakalcetu z pokarmem prowadzi do około 50-80% zwiększenia dostępności biologicznej cynakalcetu. Zwiększenie stężenia cynakalcetu w osoczu utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od zawartości tłuszczu w posiłku.

W przypadku stosowania dawek większych niż 200 mg, wchłanianie uległo wysyceniu, prawdopodobnie ze względu na słabą rozpuszczalność.

### **Dystrybucja**

Duża objętość dystrybucji (około 1000 litrów) wskazuje na znaczny stopień dystrybucji substancji. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% i w minimalnym stopniu rozmieszcza się w krwinkach czerwonych.

Po wchłonięciu stężenie cynakalcetu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania wynosi od 30 do 40 godzin. Stan równowagi stężenia jest osiągnięty w ciągu 7 dni z minimalną kumulacją. Farmakokinetyka cynakalcetu nie zmienia się w czasie.

## **Metabolizm**

Cynakalcet jest metabolizowany przez liczne enzymy, głównie przez CYP3A4 i CYP1A2 (udział CYP1A2 nie został opisany klinicznie). Główne metabolity znajdujące się w krwiobiegu są nieaktywne.

Na podstawie danych z badań *in vitro* wiadomo, że cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6, lecznie jest ani inhibitorem innych enzymów CYP w stężeniach osiąganych klinicznie, m.in. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ani nie jest induktorem CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

## **Eliminacja**

Po podaniu zdrowym ochotnikom znakowanej izotopowo dawki 75 mg, cynakalcet był szybko i w znacznym stopniu metabolizowany na drodze oksydacji, a następnie sprzęgania. Wydalanie metabolitów przez nerki stanowiło dominującą drogę eliminacji radioaktywności. Około 80% dawki było odzyskiwane w moczu oraz 15% w kale.

## **Liniowość lub nieliniowość**

Wartości AUC i  $C_{max}$  cynakalcetu rosną w przybliżeniu liniowo w zakresie dawek od 30 mg do 180 mg raz na dobę.

## **Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne**

Wkrótce po podaniu produktu stężenie PTH zmniejsza się, aż do osiągnięcia nadiru po 2 do 6 godzinach po podaniu, co odpowiada osiągnięciu wartości  $C_{max}$  cynakalcetu. Dlatego, kiedy stężenie cynakalcetu zaczyna się zmniejszać, stężenie PTH wzrasta do 12 godzin po podaniu produktu, a następnie zahamowanie stężenia PTH utrzymuje się na w miarę stałym poziomie do końca dobowego okresu dawkowania. W badaniach klinicznych produktu cynakalcetu stężenie PTH było mierzone pod koniec przerwy między dawkami.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie występują klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem w farmakokinetyce cynakalcetu.

Zaburzenia czynności nerek: Profil farmakokinetyczny cynakalcetu u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej, jest porównywalny do profilu u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby: Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wywierały istotnego wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu. W porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności wątroby, średnia wartość AUC cynakalcetu była około 2 razy większa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby oraz około 4 razy większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania cynakalcetu ulega wydłużeniu odpowiednio o 33% i 70% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na wiązanie się cynakalcetu z białkami. Ze względu na to, że dawki dobiera się indywidualnie na podstawie parametrów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie jest konieczna dodatkowe dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Płeć: Klirens cynakalcetu u kobiet może być mniejszy niż u mężczyzn. Ponieważ dawki dobiera się indywidualnie dla każdego pacjenta, nie jest konieczne dodatkowe dostosowanie dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka cynakalcetu została zbadana u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (6-17 lat) z przewlekłą chorobą nerek poddawanych dializie, którzy otrzymali doustnie pojedynczą dawkę 15 mg. Średnie wartości AUC i  $C_{max}$  [23,5 (zakres od 7,22 do 77,2, odpowiednio) ng·godzinę/ml oraz 7,26 (zakres od 1,80 do 17,4) ng/ml, odpowiednio] były wśród około 30% średnich wartości AUC i  $C_{max}$  obserwowanych w pojedynczym badaniu z udziałem zdrowych, dorosłych ochotników otrzymujących pojedynczą dawkę 30 mg [33,6 (zakres od 4,75 do 66,9) ng·godzinę/ml oraz 5,42 (zakres od 1,41 do 12,7) ng/ml, odpowiednio]. Ze względu na ograniczone dane dotyczące dzieci, nie można wykluczyć ryzyka stosowania większych dawek cynakalcetu u dzieci i młodzieży o mniejszej masie ciała (młodszych) w porównaniu z pacjentami z grupy dzieci i młodzieży o większej masie ciała (starszych). Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży po podaniu wielokrotnych dawek nie została zbadana.

***Palenie tytoniu:*** Klirens cynakalcetu u palaczy jest większy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent rzuci palenie lub zacznie palić, stężenie cynakalcetu w osoczu może się zmienić i może okazać się konieczne dostosowanie dawki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Cynakalcet w dawce wynoszącej 0,4 (na podstawie AUC) maksymalnej dawki ludzkiej we wtórnej HPT (180 mg na dobę), nie wywierał działania teratogennego u królików. Nieteratogenna dawka u szczurów była 4,4 raza większa (na podstawie AUC) niż maksymalna dawka stosowana we wtórnej HPT. Nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji na dawki stanowiące maksymalnie czterokrotność dawki ludzkiej wynoszącej 180 mg/dobę (margines bezpieczeństwa w małych populacjach pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę kliniczną 360 mg na dobę równałby się około połowie wyżej wymienionych dawek).

U ciężarnych szczurów wystąpiło nieznaczne zmniejszenie masy ciała oraz spożycia pokarmu po podaniu największej dawki. Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów w przypadku stosowania dawek powodujących u matek wystąpienie ciężkiej hipokalcemii. Wykazano, że cynakalcet przenika przez łożysko u królików.

Cynakalcet nie wykazywał jakiegokolwiek potencjalnego działania genotoksycznego ani rakotwórczego. Na podstawie badań toksykologicznych można stwierdzić, iż marginesy bezpieczeństwa są małe ze względu na ograniczającą zakres dawek hipokalcemię zaobserwowaną w modelach zwierzęcych. Zaćma i zmętnienie soczewki były obserwowane po podaniu dawki wielokrotnej w badaniach toksykologicznych i rakotwórczych prowadzonych na gryzoniach, ale nie obserwowano ich u psów i małp oraz w badaniach klinicznych, w których zaćma była monitorowana. Wiadomo, że zaćma pojawia się u gryzoni w wyniku hipokalcemii.

W badaniach *in vitro* wartości IC<sub>50</sub> dla przenośników serotoniny i kanałów KATP były odpowiednio 7-krotnie i 12-krotnie większe niż EC<sub>50</sub> dla receptorów wapnia, w tych samych warunkach doświadczalnych. Znaczenie kliniczne tych badań jest nieznane, aczkolwiek nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego wpływu cynakalcetu na te drugorzędowe parametry.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Skrobia, żelowana, kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ B)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka Opadry II 85F210064, Green*

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Indygotyna (E 132), lak

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Blistry:

Blistery PVC/ACLAR/PVC/Aluminium zawierający 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1 tabletek, w tekturowym pudełku.

Blistery PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium zawierający 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1 tabletek, w tekturowym pudełku.

#### Butelki:

Butelka z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i uszczelnieniem zawierająca 30 tabletek, w tekturowym pudełku.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i uszczelnieniem zawierająca pojemnik z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierająca 30 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa  
Polska

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Cinacalcet Teva, 30 mg, tabletki powlekane: 23086

Cinacalcet Teva, 60 mg, tabletki powlekane: 23087

Cinacalcet Teva, 90 mg, tabletki powlekane: 23088

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.02.2019 r.