

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Micalcet, 30 mg, tabletki powlekane  
Micalcet, 60 mg, tabletki powlekane  
Micalcet, 90 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Micalcet, 30 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).

Micalcet, 60 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).

Micalcet, 90 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Micalcet, 30 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki zawiera 62,08 mg laktozy jednowodnej.

Micalcet, 60 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki zawiera 123,97 mg laktozy jednowodnej.

Micalcet, 90 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki zawiera 186,05 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Micalcet, 30 mg, tabletki powlekane  
Jasnozielona, owalna, tabletki powlekane o wymiarach 6,24 x 9,93 mm, z oznakowaniem „30” z jednej strony oraz gładka po drugiej stronie.

Micalcet, 60 mg, tabletki powlekane  
Jasnozielona, owalna, tabletki powlekane o wymiarach 7,97 x 12,80 mm, z oznakowaniem „60” z jednej strony oraz gładka po drugiej stronie.

Micalcet, 90 mg, tabletki powlekane  
Jasnozielona, owalna, tabletki powlekane o wymiarach 9,16 x 14,48 mm, z oznakowaniem „90” z jednej strony oraz gładka po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Wtórna nadczynność przytarczyc  
*Dorośli*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci w wieku 3 lat i starszych ze schyłkową chorobą nerek (ESRD) leczonych długotrwale dializą, u których wtórna nadczynność przytarczyc nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową (patrz punkt 4.4).

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

#### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc u dorosłych

Zmniejszanie hiperkalcemii u dorosłych 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 leczniczego Micalcet 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 leczniczego Micalcet. Należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od dostosowania dawki produktu leczniczego Micalcet. 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 produktu leczniczego Micalcet nie wpływa na związek między iPTH a biPTH.

##### *Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy*

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy powinno być mierzone i monitorowane oraz powinno być równe lub większe od dolnej granicy zakresu normy przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Micalcet (patrz punkt 4.4). Zakres normy stężenia wapnia zależy od metod stosowanych przez lokalne laboratorium.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie stopniowego zwiększania dawki w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawki produktu leczniczego Micalcet. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać w przybliżeniu raz w miesiącu. W przypadku gdy skorygowane stężenie wapnia w surowicy obniży się poniżej wartości 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i (lub) wystąpią objawy hipokalcemii zalecane jest następujące postępowanie:

<b>Skorygowane 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, gdy 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, gdy występują trwałe kliniczne objawy hipokalcemii, pomimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy	Zmniejszyć lub wstrzymać dawkę produktu Micalcet.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub, gdy utrzymują się trwałe objawy hipokalcemii, a dawki witaminy D nie można zwiększyć	Wstrzymać podawanie produktu Micalcet 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 produktu Micalcet.

### Dzieci i młodzież

Przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Micalcet, skorygowane stężenie wapnia w surowicy powinno być w górnej granicy zakresu zależnego od wieku lub powyżej oraz powinno być dokładnie monitorowane (patrz punkt 4.4). Zakres normy stężenia wapnia zależy od metod stosowanych przez lokalne laboratorium oraz od wieku dziecka/pacjenta.

Zalecana początkowa dawka dla dzieci w wieku ≥ 3 lat do < 18 lat wynosi ≤ 0,20 mg/kg raz na dobę, na podstawie suchej masy ciała (patrz tabela 1).

W celu uzyskania pożądanego poziomu iPTH dawka może zostać zwiększona. Dawka powinna być zwiększana kolejno poprzez dostępne wielkości (patrz tabela 1) nie częściej niż raz na 4 tygodnie. Dawka może zostać zwiększona do dawki maksymalnej wynoszącej 2,5 mg/kg/dobę, nie przekraczając całkowitej dawki dobowej wynoszącej 180 mg.

Tabela 1. Dobowa dawka produktu leczniczego Micalcet u dzieci i młodzieży

<b>Sucha masa ciała pacjenta (kg)</b>	<b>Dawka początkowa (mg)</b>	<b>Dostępne wielkości pozostałych dawek (mg)</b>
10 do < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 i 15
≥ 12,5 do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 i 30
≥ 25 do < 36	5	5; 10; 15; 30 i 60
≥ 36 do < 50		5; 10; 15; 30; 60 i 90
≥ 50 do < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 i 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 i 180

### Dostosowanie dawki na podstawie poziomów PTH

Poziomy PTH powinny być oceniane co najmniej 12 godzin po podaniu produktu leczniczego Micalcet, wartość iPTH powinna być mierzona w okresie od 1. do 4. tygodnia po rozpoczęciu lub modyfikacji dawki produktu Micalcet.

Modyfikacja dawki na podstawie iPTH powinna wyglądać następująco:

- Jeżeli wartość iPTH wynosi < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) i ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), należy zmniejszyć dawkę produktu Micalcet do następnej niższej dawki.
- Jeżeli wartość iPTH wynosi < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), należy przerwać podawanie produktu Micalcet i ponownie rozpocząć podawanie produktu Micalcet od następnej niższej dawki, gdy wartość iPTH wyniesie > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Jeżeli leczenie produktem Micalcet zostało przerwane na okres dłuższy niż 14 dni, należy rozpocząć ponowne podawanie od zalecanej dawki początkowej.

### *Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy*

Stężenie wapnia w surowicy powinno być mierzone w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia lub modyfikacji dawkowania produktu Micalcet.

Po ustaleniu dawki podtrzymującej zalecane jest cotygodniowe monitorowanie stężenia wapnia w surowicy. Stężenie wapnia w surowicy u dzieci i młodzieży powinno być utrzymywane w zakresie normy.

W przypadku zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy poniżej dolnej granicy normy lub w przypadku wystąpienia objawów hipokalcemii, należy zastosować odpowiednie kroki dostosowujące dawkę, patrz tabela 2 poniżej:

Tabela 2. Modyfikacja dawki u dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 3$  do  $< 18$  lat

<b>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii</b>	<b>Zalecenia dotyczące dawkowania</b>
Skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest na lub poniżej dolnej granicy normy dla danego przedziału wiekowego lub jeśli wystąpią kliniczne objawy hipokalcemii niezależnie od stężenia wapnia.	Zakończyć leczenie produktem Micalcet.* Podawać suplementy wapnia, związki wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D - zgodnie z klinicznymi wskazaniem.
Skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest powyżej dolnej granicy normy dla danego przedziału wiekowego oraz kliniczne objawy hipokalcemii ustąpiły.	Rozpocząć ponowne podawanie produktu Micalcet od następnej niższej dawki. Jeżeli leczenie produktem Micalcet zostało przerwane na okres dłuższy niż 14 dni, należy rozpocząć ponowne podawanie od zalecanej dawki początkowej. Jeżeli przed przerwaniem leczenia pacjent otrzymywał najmniejszą możliwą dawkę (1 mg/dobę), należy rozpocząć ponowne podawanie od takiej samej dawki (1 mg/dobę).

\*W przypadku zakończenia podawania dawki, skorygowane stężenie wapnia w surowicy należy zmierzyć w ciągu od 5 do 7 dni.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie zostały ustalone. Brak wystarczających danych.

### Zamiana etelkalcetydu na produkt Micalcet

Zamiana etelkalcetydu na produkt Micalcet oraz odpowiedni okres eliminacji leku z ustroju nie zostały przebadane z udziałem pacjentów. U pacjentów, którzy przegrali przyjmowanie etelkalcetydu, nie należy rozpoczynać podawania produktu Micalcet co najmniej do momentu ukończenia trzech kolejnych sesji hemodializy, po których należy zmierzyć stężenie wapnia w surowicy. Przed rozpoczęciem podawania produktu Micalcet należy upewnić się, że stężenie wapnia w surowicy mieści się w dopuszczalnym zakresie (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

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

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Micalcet u dorosłych to 30 mg podawane dwa razy na dobę. Dawkę produktu leczniczego Micalcet 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 normy 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 leczniczego Micalcet. Po ustaleniu wielkości dawki podtrzymującej, stężenie wapnia należy oznaczać co 2 do 3 miesięcy. Po osiągnięciu maksymalnej dawki produktu leczniczego Micalcet należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Micalcet (patrz punkt 5.1).

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania cynakalcetu w leczeniu raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc u dzieci nie zostało ustalone. Brak dostępnych danych.

### 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 leczniczym Micalcet (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### **Sposób podawania**

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować w całości, nie należy ich rozgryzać, zgniatać czy dzielić. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Micalcet w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z pokarmem zwiększa się (patrz punkt 5.2).

U dzieci, które wymagają podania dawek mniejszych niż 30 mg lub u pacjentów którzy nie są w stanie połykać tabletek, należy zastosować inną, odpowiednią postać leku dostępną na rynku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- 

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Stężenie wapnia w surowicy

U leczonych cynakalcetem, dorosłych oraz w grupie dzieci i młodzieży, 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 odstęp QT, co może powodować wtórne do hipokalcemii wystąpienie komorowych zaburzeń rytmu serca. Zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń 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 cynakalcet 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 cynakalcetu lub zmiany jego dawki, należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy.

#### *Dorośli*

Leczenia cynakalcetem nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (skorygowane dla albuminy) znajduje się poniżej dolnej granicy normy.

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

#### *Dzieci i młodzież*

Leczenie cynakalcetem należy rozpocząć w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci w wieku  $\geq 3$  lat ze schyłkową chorobą nerek (ESRD), leczonych długotrwale dializą tylko w przypadku, gdy choroba nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową, a stężenie wapnia w surowicy jest w górnej granicy zakresu zależnego od wieku lub powyżej.

Podczas leczenia cynakalcetem stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.2), a także przestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjentów powinny być dokładnie monitorowane. Nie należy rozpoczynać leczenia cynakalcetem lub zwiększać dawki w razie podejrzenia, że pacjent nie przestrzega zaleceń lekarza.

Przed rozpoczęciem leczenia cynakalcetem oraz w trakcie leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko leczenia oraz zdolność pacjenta do zastosowania się do zaleceń monitorowania i zarządzania ryzykiem hipokalcemii. Należy poinformować dzieci i młodzież i (lub) ich opiekunów o objawach hipokalcemii oraz o znaczeniu przestrzegania zaleceń dotyczących monitorowania stężenia wapnia w surowicy, dawkowania i sposobu podawania.

#### *Niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek*

Cynakalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że u niedializowanych dorosłych 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 mniejszym początkowym stężeniem wapnia i (lub) resztkową czynnością nerek.

#### Drgawki

U pacjentów leczonych cynakalcetem były zgłaszane przypadki wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8). Próg wystąpienia drgawek jest zmniejszony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Stężenie wapnia w surowicy należy dokładnie monitorować u pacjentów leczonych cynakalcetem, szczególnie u pacjentów, u których poprzednio występowały drgawki.

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano 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 (patrz punkt 4.8).

#### Podawanie z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność przy podawaniu cynakalcetu pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze obniżające stężenie wapnia w surowicy. Należy dokładnie monitorować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjentom otrzymującym cynakalcet nie należy podawać etelkalcetydu. Jednoczesne stosowanie może doprowadzić do ciężkiej hipokalcemii.

#### 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 cynakalcetem, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego 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 dorosłych pacjentów z ESRD leczonych dializami, stężenie wolnego testosteronu zmniejszyło się średnio o 31,3% u pacjentów leczonych cynakalcetem 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 następuje 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 obserwowani podczas leczenia cynakalcetem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Laktoza jednowodna

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

### Produkty lecznicze obniżające stężenie wapnia w surowicy

Jednoczesne podawanie cynakalcetu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie wapnia w surowicy może doprowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia hipokalcemii (patrz punkt 4.4). Pacjentom przyjmującym cynakalcet nie powinno się podawać etelkalcetydu (patrz punkt 4.4).

### Wpływ innych produktów leczniczych na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie 200 mg ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 dwa razy na dobę, wywołało około dwukrotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki cynakalcetu 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.

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 węgla 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 produkty lecznicze

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być dostosowanie dawek leków stosowanych jednocześnie, z produktem Micalcet, 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 – trójpierścieniowego 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.

*Dekstrometorfan*: Wielokrotne dawki 50 mg cynakalcetu zwiększały AUC dekstretorfanu w dawce 30 mg (metabolizowanego głównie przez CYP2D6) 11-krotnie 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

### Płodność

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

### 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). Cynakalcet 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 cynakalcetu.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zawroty głowy i drgawki, mogące mieć poważny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, były zgłaszane u pacjentów otrzymujących cynakalcet (patrz punkt 4.4).

## 4.8 Działania niepożądane

### 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.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, rozważone jako co najmniej możliwie 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	Osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	Hipokalcemia† Hiperkalemia Zmniejszone stężenie testosteronu†

†patrz punkt 4.4

\*patrz punkt "Omówienie wybranych działań niepożądanych"

### 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).

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek (ESRD) leczonych długotrwale dializą było oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych oraz jednym badaniu jednoramiennym (patrz punkt 5.1).

Wśród wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących cynakalcet w badaniach klinicznych u 19 pacjentów (24,1%; 64,5 na 100 pacjento-lat) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w postaci hipokalcemii. W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zgłoszono zgon uczestniczącego w nim pacjenta z powodu ciężkiej hipokalcemii (patrz punkt 4.4).

Cynakalcet powinien być stosowany u dzieci i młodzieży tylko, jeżeli oczekiwana korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko.

#### 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 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

Podawanie dializowanym, dorosłym pacjentom dawek zwiększanych stopniowo do dawki 300 mg raz na dobę nie wywoływało działań niepożądanych. W badaniu klinicznym dobową dawkę w wysokości 3,9 mg/kg została przepisana pacjentowi pediatrycznemu, leczonemu długotrwale dializą i wywołało to łagodny ból brzucha, nudności i wymioty.

Przedawkowanie cynakalcetu 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 przeciwpłytkowe. 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

##### *Dorośli*

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 produkty wiążące fosforany. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo i standardową opiekę, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, iloczynu Ca x P w surowicy 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 Ca x P, w surowicy 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 (ortzewnowa 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 Therapy to Lower CardioVascular Events) było randomizowanym badaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym cynakalcet 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 i 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).

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek (ESRD), leczonych długotrwale dializą było oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych oraz jednym badaniu jednoramiennym.

Badanie 1. było badaniem podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, w którym 43 pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat po randomizacji otrzymywało cynakalcet (n = 22) lub placebo (n = 21). Badanie składało się z 24-tygodniowego okresu dostosowywania dawki, po którym następowała 6-tygodniowa faza oceny skuteczności (EAP, ang. efficacy assessment phase) i 30-tygodniowe otwarte przedłużenie badania. Średnia wieku na początku badania wynosiła 13 lat (przedział od 6 do 18 lat). Większość pacjentów (91%) otrzymywało sterole witaminy D na początku badania. Średnia wartość (SD) stężenia iPTH na początku badania wynosiła 757,1 (440,1) pg/ml w grupie otrzymującej cynakalcet i 795,8 (537,9) pg/ml w grupie otrzymującej placebo. Średnia wartość (SD) skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na początku

badania wynosiła 9,9 (0,5) mg/dl w grupie otrzymującej cynakalcet i 9,9 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej placebo. Średnia wartość maksymalnej dawki dobowej wynosiła 1,0 mg/kg/dobę. Odsetek pacjentów, u których został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy ( $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP; tygodnie 25. do 30.) wyniósł 55% w grupie otrzymującej cynakalcet i 19,0% w grupie otrzymującej placebo ( $p = 0,02$ ). W grupie otrzymującej cynakalcet średnie stężenia wapnia w surowicy podczas EAP były w granicach normy. To badanie zostało zakończone przedwcześnie ze względu na wystąpienie zgonu z powodu ciężkiej hipokalcemii w grupie otrzymującej cynakalcet (patrz punkt 4.8).

Badanie 2. było badaniem otwartym, w którym 55 pacjentów w wieku od 6 do  $< 18$  lat (średnia wieku wynosiła 13 lat) po randomizacji otrzymywało cynakalcet jako dodatek do standardowej terapii ( $n = 27$ ) lub tylko standardową terapię ( $n = 28$ ). Większość pacjentów (75%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania. Średnia wartość (SD) stężenia iPTH na początku badania wynosiła 946 (635) pg/ml w grupie otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej terapii i 1228 (732) pg/ml w grupie otrzymującej tylko standardową terapię. Średnia wartość (SD) skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na początku wynosiła 9,8 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej terapii i 9,8 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej tylko standardową terapię. 25 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę cynakalcetu i średnia wartość maksymalnej dawki dobowej wyniosła 0,55 mg/kg/dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty ( $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP; tygodnie 17 do 20.). 22% pacjentów z grupy otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej terapii i 32% pacjentów z grupy otrzymującej tylko standardową terapię osiągnęło  $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP.

Badanie 3. było 26-tygodniowym jednoramiennym otwartym badaniem bezpieczeństwa, prowadzonym w grupie pacjentów w wieku od 8 miesięcy do  $< 6$  lat (średnia wieku wynosiła 3 lata). Pacjenci otrzymujący leczenie towarzyszące wydłużające skorygowany odstęp QT zostali wyłączeni z badania. Średnia wartość suchej masy ciała na początku badania wynosiła 12 kg. Początkowa dawka cynakalcetu wynosiła 0,20 mg/kg. Większość pacjentów (89%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania. 17 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę cynakalcetu, a 11 pacjentów ukończyło co najmniej 12 tygodni leczenia. Żaden z pacjentów należących do przedziału wiekowego 2-5 lat nie miał wartości skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na poziomie  $< 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l). Zmniejszenie o  $\geq 30\%$  stężenia iPTH od średniej początkowej wartości osiągnęło 71% (12 z 17) pacjentów uczestniczących w badaniu.

#### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

W jednym badaniu 46 dorosłych 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 o  $\geq 1$  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 osiemnastu (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 innym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni wzięło udział 67 dorosłych 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 bezwzględną biodostępność cynakalcetu u osób badanych 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, lecz nie jest ani inhibitorem innych enzymów CYP w stężeniach osiągniętych 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 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 o odpowiednio 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 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek (ESRD) poddawanych dializie w wieku od 3 do 17 lat. Po podaniu raz na dobę pojedynczej i wielokrotnej dawki doustnej cynakalcetu, stężenie cynakalcetu w osoczu (wartości  $C_{max}$  i AUC po normalizacji dawki i masy ciała) było podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

W celu określenia wpływu charakterystyk demograficznych została wykonana populacyjna analiza farmakokinetyczna. Analiza ta wykazała brak znaczącego wpływu wieku, płci, rasy, powierzchni ciała oraz masy ciała na farmakokinetykę cynakalcetu.

### *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 stosowanej u ludzi 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 samic 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  $IC_{50}$  dla przenośników serotoniny i kanałów KATP były odpowiednio 7-krotnie i 12-krotnie większe niż  $EC_{50}$  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.

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na młodych psach zaobserwowano: drżenie wywołane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy, wymioty, zmniejszenie masy ciała i przyrost masy ciała, zmniejszenie masy czerwonych krwinek, nieznaczne zmniejszenie parametrów densytometrycznych kości, odwracalne rozszerzenie płytek wzrostu kości długich i histologiczne zmiany węzłów chłonnych (zmiany ograniczone do klatki piersiowej, przypisywane przewlekłym wymiotom). Wszystkie powyższe działania zostały zaobserwowane przy ekspozycji ogólnoustrojowej, na podstawie AUC. Ekspozycja ta jest w przybliżeniu równoważna z ekspozycją pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę podczas leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Krospowidon (typ A)  
Kopowidon (K-28)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

##### *Opadry II 32K210001 Green:*

- Laktoza jednowodna
- Hypromeloza 15 cP
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Triacetyna
- Indygotyna (E132)
- Żelaza tlenek żółty (E 172)

##### *Opadry II 85F19250 Clear:*

- Alkohol poliwinylowy
- Talk
- Makrogol 3350
- Polisorbat 80

### **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**

Blister PVC/ACLAR/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.  
Wielkości opakowań: 14, 28, 84 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Micalcet, 30 mg, tabletki powlekane: 23349

Micalcet, 60 mg, tabletki powlekane: 23350

Micalcet, 90 mg, tabletki powlekane: 23351

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.07.2016

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

12/2019