

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cinacalcet Sandoz, 30 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg cynakalcetu (*Cinacalcetum*) w postaci cynakalcetu chlorowodoru.

Cinacalcet Sandoz, 60 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg cynakalcetu (*Cinacalcetum*) w postaci cynakalcetu chlorowodoru.

Cinacalcet Sandoz, 90 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg cynakalcetu (*Cinacalcetum*) w postaci cynakalcetu chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Cinacalcet Sandoz, 30 mg

Zielone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o wymiarach 4,5 x 7 mm), z wytłoczonym oznakowaniem 'C9CC' po jednej stronie i '30' po drugiej stronie.

Cinacalcet Sandoz, 60 mg

Zielone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o wymiarach 5,5 x 9 mm), z wytłoczonym oznakowaniem 'C9CC' po jednej stronie i '60' po drugiej stronie.

Cinacalcet Sandoz, 90 mg

Zielone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o wymiarach 6,5 x 10,5 mm), z wytłoczonym oznakowaniem 'C9CC' po jednej stronie i '90' 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 ze schyłkową chorobą 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 wtórny HPT nie jest odpowiednio kontrolowany przez standardową terapię (patrz punkt 4.4).

Produkt Cinacalcet Sandoz można stosować, jeśli to wskazane, jako element schematu terapeutycznego z zastosowaniem leków wiążących fosforany i (lub) witaminy D (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 wskazana byłaby paratyreoidektomia (według odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia), ale u których jej wykonanie 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 dla dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę cynacalcetu należy zwiększać stopniowo co 2 do 4 tygodni aż do maksymalnej dawki 180 mg raz na dobę w celu osiągnięcia docelowego stężenia parathormonu (ang. *parathyroid hormone*, PTH) u poddawanych dializie pacjentów, wynoszącego 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH). Stężenie PTH należy oznaczać co najmniej 12 godzin po podaniu cynacalcetu. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki cynacalcetu. W trakcie leczenia podtrzymującego stężenie PTH należy kontrolować co około 1-3 miesięcy. Do oznaczenia można zastosować test intact PTH (iPTH) lub bio-intact PTH (biPTH). Leczenie cynacalcetem nie zmienia związku między iPTH a biPTH.

Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy

Należy określić i kontrolować skorygowane stężenie wapnia w surowicy. Jego wartość przed podaniem pierwszej dawki produktu Cinacalcet Sandoz powinna znajdować się na dolnej granicy lub powyżej dolnej granicy zakresu prawidłowego (patrz punkt 4.4). Zakres wartości prawidłowych może różnić się w zależności od metody pomiaru stosowanej w danym laboratorium.

W okresie zwiększania dawki, w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki cynacalcetu należy często kontrolować stężenie wapnia w surowicy. Po ustaleniu dawki podtrzymującej stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeśli skorygowane stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i (lub) wystąpią objawy hipokalcemii, zaleca się następujące działania:

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii	Zalecenia
<8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub wystąpienie klinicznych objawów hipokalcemii	W celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można na podstawie oceny klinicznej podawać zawierające wapń leki wiążące fosforany, 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 utrzymujące się objawy hipokalcemii mimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy	Należy zmniejszyć dawkę lub wstrzymać podawanie produktu Cinacalcet Sandoz.
≤7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub utrzymujące się objawy hipokalcemii i brak możliwości zwiększenia dawki witaminy D	Należy wstrzymać podawanie produktu Cinacalcet Sandoz do czasu uzyskania stężenia wapnia w surowicy 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i (lub) ustąpienia

	objawów hipokalcemii. Leczenie należy ponownie rozpocząć, podając następną najmniejszą dawkę produktu Cinacalcet Sandoz.
--	---

Dzieci i młodzież

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy przed podaniem pierwszej dawki produktu Cinacalcet Sandoz powinno znajdować się w górnym zakresie lub powyżej zakresu wartości odniesieniowych należnych do wieku. Stężenie to należy ściśle kontrolować (patrz punkt 4.4). Zakres referencyjny różni się w zależności od metody pomiaru stosowanej w danym laboratorium i od wieku dziecka (pacjenta). Zalecana dawka początkowa u dzieci w wieku ≥ 3 do < 18 lat wynosi $\leq 0,20$ mg/kg mc. raz na dobę (na podstawie suchej masy ciała pacjenta), patrz tabela 1.

Dawkę można zwiększać w celu osiągnięciażądanego docelowego zakresu iPTH. Dawkę należy zwiększać w sposób sekwencyjny nie częściej niż co 4 tygodnie, stosując dostępne wielkości dawek (patrz tabela 1). Dawkę można zwiększać maksymalnie do 2,5 mg/kg mc./dobę, bez przekroczenia całkowitej dawki dobowej 180 mg.

Tabela 1 Dawka dobowa produktu Cinacalcet Sandoz u dzieci i młodzieży

Sucha masa ciała (kg)	Dawka początkowa (mg)	Dostępne kolejne wielkości dawki (mg)
10 do $< 12,5$	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 i 15
$\geq 12,5$ 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	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 stężenia PTH

Stężenie PTH należy oznaczyć co najmniej 12 godzin po podaniu produktu Cinacalcet Sandoz, a stężenie natywnego parathormonu (iPTH) należy oznaczać po upływie 1 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki produktu Cinacalcet Sandoz.

Dawkę należy dostosować na podstawie wartości iPTH w sposób niżej podany.

- Jeśli iPTH wynosi < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) i ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), dawkę produktu Cinacalcet Sandoz należy zmniejszyć do następnej mniejszej dawki.
- Jeśli iPTH wynosi < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), stosowanie produktu Cinacalcet Sandoz należy przerwać. Można je wznowić podając następną mniejszą dawkę, gdy stężenie iPTH wyniesie > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Jeśli leczenie zostało przerwane na ponad 14 dni, należy je ponownie rozpocząć stosując zalecaną dawkę początkową.

Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy

Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki produktu Cinacalcet Sandoz.

Po osiągnięciu dawki podtrzymującej kontrolne oznaczenia stężenia wapnia w surowicy należy wykonywać co tydzień. Stężenie wapnia w surowicy u dzieci i młodzieży należy utrzymywać w zakresie wartości prawidłowych. Jeśli zmniejszy się ono poniżej tego zakresu lub jeśli wystąpią objawy hipokalcemii, należy odpowiednio dostosowywać dawkę, jak przedstawiono w tabeli 2:

Tabela 2 Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 3 do < 18 lat

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii	Zalecane dawkowanie
Skorygowane stężenie wapnia w surowicy znajduje się na lub poniżej dolnej granicy	Przerwać stosowanie produktu Cinacalcet Sandoz*

wartości prawidłowych określonej dla danego wieku lub jeśli wystąpiły objawy hipokalcemii, niezależnie od stężenia wapnia	Na podstawie oceny klinicznej podawać preparaty wapnia, zawierające wapń leki wiążące fosforany i (lub) sterole witaminy D.
Skorygowane stężenie wapnia w surowicy znajduje się powyżej dolnej granicy wartości prawidłowych określonej dla danego wieku i ustąpiły objawy hipokalcemii	Wznović leczenie podając następną mniejszą dawkę. Jeśli leczenie zostało przerwane na ponad 14 dni, należy je ponownie rozpocząć stosując zalecaną dawkę początkową. Jeśli przed przerwaniem leczenia pacjent otrzymywał najmniejszą dawkę (1 mg/dobę), leczenie należy wznowić stosując tę samą dawkę (1 mg/dobę).
* Jeśli stosowanie produktu leczniczego zostało przerwane, należy w ciągu 5 do 7 dni oznaczyć skorygowane stężenie wapnia w surowicy.	

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Cinacalcet Sandoz u dzieci w wieku poniżej 3 lat w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc. Dostępne dane są niewystarczające.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Zalecana dawka początkowa dla dorosłych wynosi 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę cynakalcetu należy zwiększać stopniowo co 2 do 4 tygodni, stosując kolejno 30 mg dwa razy na dobę, 60 mg dwa razy na dobę, 90 mg dwa razy na dobę i 90 mg trzy lub cztery razy na dobę, jeśli jest to konieczne do zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do górnej granicy normy lub do poziomu poniżej tej granicy. Maksymalną dawką stosowaną w badaniach klinicznych było 90 mg cztery razy na dobę.

Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć w ciągu 1 tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki cynakalcetu. Po ustaleniu dawki podtrzymującej stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać co 2 do 3 miesięcy. Po zwiększeniu dawki do dawki maksymalnej należy okresowo kontrolować stężenie wapnia w surowicy. W razie nieuzyskania znaczącego klinicznie zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć przerwanie stosowania cynakalcetu (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Cinacalcet Sandoz u dzieci w leczeniu raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc. Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby

Zmiana dawki początkowej nie jest konieczna. Należy zachować ostrożność podczas stosowania cynakalcetu u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby oraz ściśle kontrolować ich stan podczas zwiększania dawki i w trakcie dalszego leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób stosowania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, bez żucia, rozkruszania lub dzielenia.

Zaleca się przyjmowanie cynakalcetu w trakcie jedzenia lub zaraz po posiłku, gdyż jak wykazały badania, pokarm zwiększa biodostępność cynakalcetu (patrz punkt 5.2).

Cynacalcet dostępny jest również w postaci granulatu do stosowania u dzieci. Produkt leczniczy w takiej postaci należy stosować u dzieci, które wymagają zastosowania dawek poniżej 30 mg oraz tych, które nie są w stanie połknąć tabletki.

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 dorosłych, młodzieży i dzieci leczonych cynakalcetem zgłaszano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem zdarzenia związane z hipokalcemią. Objawami hipokalcemii mogą być: parestezje, bóle mięśniowe, kurcze mięśni, tężyczka i drgawki. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy może również wydłużać odstęp QT, co może powodować wtórne do hipokalcemii komorowe zaburzenia rytmu serca. U pacjentów leczonych cynakalcetem odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takich jak pacjenci ze stwierdzonym wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT lub przyjmujący produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT.

Cynakalcet zmniejsza stężenie wapnia w surowicy, dlatego należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje hipokalcemia (patrz punkt 4.2). Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć w ciągu 1 tygodnia po rozpoczęciu stosowania cynakalcetu lub zmianie jego dawki.

Dorośli

Leczenia produktem Cinacalcet Sandoz nie należy rozpoczynać u pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy (skorygowanym względem stężenia albumin) poniżej dolnej granicy normy.

Spośród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych dializie, otrzymujących cynakalcet, u około 30% co najmniej raz stwierdzono stężenie wapnia w surowicy mniejsze niż 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Cinacalcet Sandoz w leczeniu wtórnej HPT należy rozpoczynać tylko u dzieci w wieku ≥ 3 lat ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii, u których wtórna nadczynność przytarczyc nie jest odpowiednio kontrolowana standardową terapią, gdy stężenie wapnia w surowicy znajduje się w górnym zakresie wartości referencyjnych odpowiednich dla danego wieku lub powyżej tych wartości.

W trakcie leczenia cynakalcetem należy ściśle kontrolować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.2) oraz stosowanie się pacjenta do zaleconego dawkowania. W razie podejrzenia, że pacjent nie przestrzega zaleceń dotyczących terapii, nie należy rozpoczynać podawania cynakalcetu ani zwiększać jego dawki.

Przed rozpoczęciem stosowania cynakalcetu i podczas leczenia należy rozważyć ryzyko i korzyści z terapii oraz zdolność pacjenta do stosowania się do zaleceń w celu kontrolowania i opanowania ryzyka hipokalcemii.

Dzieci oraz młodzież i (lub) ich opiekunów należy poinformować o objawach hipokalcemii i znaczeniu stosowania się do zaleceń dotyczących kontrolowania stężenia wapnia, dawkowania i sposobu stosowania produktu leczniczego.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek niepoddawanych dializie

Stosowanie cynakalcetu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niepoddawanych dializie nie jest zalecane. Badania wykazały, że u leczonych cynakalcetem i niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ryzyko hipokalcemii (stężenie wapnia w surowicy $< 8,4$ mg/dl [2,1 mmol/l]) było większe niż u pacjentów poddawanych dializie, co może być spowodowane mniejszym początkowym stężeniem wapnia i (lub) zachowaną resztkową czynnością nerek.

Napady drgawkowe

U pacjentów leczonych cynakalcetem zgłaszano przypadki napadów drgawkowych (patrz punkt 4.8).

Próg dla drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Dlatego u pacjentów otrzymujących produkt Cinacalcet Sandoz, zwłaszcza pacjentów z zaburzeniem drgawkowym w wywiadzie, należy ściśle kontrolować stężenie wapnia w surowicy.

Niedociśnienie tętnicze i (lub) nasilenie niewydolności serca

U pacjentów z zaburzeniami czynności serca zgłaszano przypadki niedociśnienia tętniczego i (lub) nasilenia niewydolności serca, których związku ze stosowaniem cynakalcetu nie można było całkowicie wykluczyć i przyczyną których mogło być zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Produkt Cinacalcet Sandoz należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze, które zmniejszają stężenie wapnia. Należy ściśle kontrolować stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjentom przyjmującym produkt Cinacalcet Sandoz nie należy podawać etelkalcetydu. Jednoczesne stosowanie może spowodować ciężką hipokalcemię.

Ogólne

Jeśli stężenie PTH pozostaje długotrwale obniżone około 1,5-krotnie poniżej górnej granicy normy w oznaczeniu iPTH, może rozwinąć się adynamiczna choroba kości. Jeśli u pacjentów leczonych cynakalcetem stężenie PTH zmniejszy się poniżej zalecanego docelowego zakresu, należy zmniejszyć dawkę cynakalcetu i (lub) witaminy D lub przerwać leczenie.

Stężenie testosteronu

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenie testosteronu jest często poniżej normy. W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z ESRD poddawanych dializie, stężenie wolnego testosteronu zmniejszyło się średnio (mediana) o 31,3% u pacjentów otrzymujących cynakalcet i o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo po 6 miesiącach leczenia. Przedłużona, otwarta faza tego badania nie wykazała u leczonych cynakalcetem pacjentów dalszego zmniejszenia stężenia wolnego i całkowitego testosteronu w ciągu 3 lat. Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy jest nieznane.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na możliwość 2- do 4-krotnego zwiększenia stężenia cynakalcetu w osoczu u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (w klasyfikacji Childa-Pugha), należy u nich stosować cynakalcet ostrożnie i ściśle kontrolować przebieg leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze zmniejszające stężenie wapnia w surowicy

Jednoczesne stosowanie produktu Cinacalcet Sandoz i innych produktów leczniczych, które zmniejszają stężenie wapnia w surowicy, może zwiększyć ryzyko hipokalcemii (patrz punkt 4.4). Pacjentom przyjmującym produkt Cinacalcet Sandoz nie należy podawać etelkalcetydu (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A4) w dawce 200 mg 2 razy na dobę powodowało około dwukrotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Jeśli pacjent leczony cynakalcetem rozpoczyna lub przerywa stosowanie silnego inhibitora (tj. ketokonazol, itrakonazol, telitromycyna, worykonazol, rytonawir) lub induktora (np. ryfampicyna) tego enzymu, konieczne może być dostosowanie dawki cynakalcetu.

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. Palenie tytoniu indukuje aktywność CYP1A2. W porównaniu z osobami niepalącymi, u osób palących tytoń klirens cynakalcetu jest większy o 36-38%. Nie badano wpływu silnych inhibitorów CYP1A2 (tj. fluwoksamina, cyprofloksacyna) na stężenie cynakalcetu w osoczu. Może być konieczne

dostosowanie dawki cynakalcetu u pacjentów, którzy rozpoczynają palenie tytoniu albo go zaprzestają, a także u pacjentów rozpoczynających lub przerywających leczenie silnymi inhibitorami CYP1A2.

Węglan wapnia

Jednocześnie podawany węglan wapnia (w pojedynczej dawce 1500 mg) nie wpływał na farmakokinetykę cynakalcetu.

Sewelamer

Jednocześnie podawany sewelamer (w dawce 2400 mg 3 razy na dobę) nie wpływał na farmakokinetykę cynakalcetu.

Pantoprazol

Jednocześnie podawany pantoprazol (w dawce 80 mg raz na dobę) nie wpływał na farmakokinetykę cynakalcetu.

Wpływ cynakalcetu na inne produkty lecznicze

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6)

Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Jeśli cynakalcet podawany jest razem z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkę zwiększa się indywidualnie i które metabolizowane są głównie przez CYP2D6 (tj. flekainid, propafenon, metoprolol, dezypramina, nortryptylina, klomipramina), konieczne może być dostosowanie dawek tych produktów leczniczych.

Dezypramina

Jednoczesne podawanie cynakalcetu w dawce 90 mg raz na dobę i 50 mg dezypraminy (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny metabolizowany głównie przez CYP2D6), spowodowało u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6 znaczące (3,6-krotnie; 90% CI: 3,0; 4,4) zwiększenie ekspozycji na dezypraminę.

Dekstrometorfan

U osób szybko metabolizujących z udziałem CYP2D6 cynakalcet w wielokrotnych dawkach 50 mg zwiększał 11-krotnie wartość AUC dekstrometorfanu podanego w dawce 30 mg (metabolizowanego głównie przez CYP2D6).

Warfaryna

Cynakalcet w wielokrotnych dawkach doustnych nie wpływał na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII). Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 ani CYP2C9 u ludzi.

Midazolam

Jednoczesne podawanie cynakalcetu (90 mg) z midazolamem (doustnie 2 mg), substratem dla CYP3A4 i CYP3A5, nie zmieniało farmakokinetyki midazolamu. Te dane wskazują, że cynakalcet nie powinien wpływać na farmakokinetykę grup leków metabolizowanych przez CYP3A4 i CYP3A5, takich jak 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 wskazują na bezpośrednie szkodliwe działanie w odniesieniu do ciąży, porodu lub rozwoju pourodzeniowego. W badaniach na ciężarnych samicach szczura i królika nie odnotowano szkodliwego wpływu na zarodki i (lub) płody, poza zmniejszoną masą ciała płodów u szczurów po zastosowaniu dawek związanych z toksycznym działaniem na matki (patrz punkt 5.3). Cynakalcet należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść z leczenia uzasadnia ryzyko

dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cynakalcet przenika do mleka kobiecego. Cynakalcet przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji, z dużym współczynnikiem mleko/osocze. Na podstawie uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub przerwać leczenie cynakalcetem.

Płodność

Brak klinicznych danych dotyczących wpływu cynakalcetu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały takiego działania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów otrzymujących produkt Cinacalcet Sandoz notowano zawroty głowy i napady drgawkowe, które mogą mieć znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wtórna nadczynność przytarczyc, rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Dostępne dane uzyskane u pacjentów otrzymujących cynakalcet w ramach badań kontrolowanych placebo i badań z jednym ramieniem terapeutycznym wskazują, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności i wymioty. U większości pacjentów nudności i wymioty były lekkie lub umiarkowane i przemijające. Były one główną przyczyną przerwania leczenia na skutek wystąpienia działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które uznano na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego za co najmniej związane ze stosowaniem cynakalcetu w ramach badań kontrolowanych placebo i badań z jednym ramieniem terapeutycznym, wymieniono niżej zgodnie z następującą konwencją: 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 $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość działań niepożądanych odnotowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu cynakalcetu do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często*	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt
		Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Napady drgawek [†]
		Zawroty głowy
		Parestezje
		Ból głowy
Zaburzenia serca	Częstość nieznana*	Nasilenie niewydolności serca [†]
		Wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca na skutek hipokalcemii [†]
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze
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 nadbrzuszu
		Zaparcie
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	Astenia
Badania diagnostyczne	Często	Hipokalcemia [†]
		Hiperkaliemia
		Zmniejszenie stężenia testosteronu [†]

[†] patrz punkt 4.4

* patrz rozdział c)

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu cynakalcetu do obrotu stwierdzono występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki. Częstości każdej z tych reakcji (w tym obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki) nie można określić na podstawie dostępnych danych.

Niedociśnienie tętnicze i (lub) nasilenie niewydolności serca

Po wprowadzeniu cynakalcetu do obrotu zgłaszano idiosynkratyczne przypadki niedociśnienia tętniczego i (lub) nasilenia niewydolności serca u leczonych cynakalcetem pacjentów z zaburzeniami czynności serca. Ich częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych.

Wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca na skutek hipokalcemii

Po wprowadzeniu cynakalcetu do obrotu zgłaszano wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca na skutek hipokalcemii. Ich częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo produktu Cinacalcet Sandoz w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dzieci i młodzieży ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach oraz w jednym jednoramiennym badaniu (patrz punkt 5.1). U 19 spośród wszystkich pacjentów pediatrycznych narażonych na cynacalcet w ramach badań klinicznych, (24,1%; 64,5 na 100 pacjentolat) wystąpił co najmniej jeden niepożądany epizod hipokalcemii. Zgłoszono przypadek zgonu w wyniku ciężkiej hipokalcemii pacjenta uczestniczącego w badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Produkt Cinacalcet Sandoz należy stosować u dzieci i młodzieży tylko wtedy, gdy możliwe korzyści uzasadniają 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 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U dorosłych pacjentów poddawanych dializie stosowano dawki zwiększane do 300 mg raz na dobę i nie odnotowano niepożądanych skutków. Pacjentom pediatrycznym poddawanych dializie przepisywano w ramach badania klinicznego dawki dobowe 3,9 mg/kg mc., które powodowały lekki ból żołądka, nudności i wymioty

Przedawkowanie cynakalcetu może prowadzić do hipokalcemii. W razie przedawkowania należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy hipokalcemii i wdrożyć leczenie objawowe oraz podtrzymujące. Cynakalcet jest w dużym stopniu związany z białkami, dlatego w leczeniu przedawkowania hemodializa nie jest skuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na homeostazę wapnia, preparaty przeciwpłytkowe. Kod ATC: H05BX01

Mechanizm działania

Receptory wapniowe na powierzchni głównych komórek gruczołów przytarczycznych są głównymi regulatorami wydzielania PTH. Cynakalcet jest kalcymimetykiem zmniejszającym bezpośrednio stężenie PTH poprzez zwiększenie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Zmniejszenie stężenia PTH wiąże się z jednoczesnym zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy. Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

Po osiągnięciu stanu równowagi stężenie wapnia w surowicy pozostaje na stałym poziomie w całym przedziale dawkowania.

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli

Przeprowadzono trzy trwające 6 miesięcy, kontrolowane placebo badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą u poddawanych dializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i z niewyrównaną wtórną HPT (n=1136). Parametry demograficzne i początkowe były reprezentatywne dla populacji pacjentów poddawanych dializie z wtórną HPT. Średnie początkowe stężenia iPTH w 3 badaniach wynosiły odpowiednio 733 i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) odpowiednio w grupie otrzymującej cynakalcet i placebo. U 66% pacjentów stosowano przed rozpoczęciem badania witaminę D, a >90% otrzymywało leki wiążące fosforany. W porównaniu z grupą placebo poddawaną standardowej opiece, we wszystkich 3 badaniach odnotowano w grupie otrzymującej cynakalcet znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, iloczynu wapniowo-fosforanowego (Ca x P), stężenia wapnia i fosforu. W każdym z tych badań pierwszorzędowy punkt końcowy (odsetek pacjentów z iPTH \leq 250 pg/ml [\leq 26,5 pmol/l]) uzyskało 41%, 46% i 35% pacjentów otrzymujących cynakalcet w porównaniu z 4%, 7% i 6% pacjentów otrzymujących placebo. U około 60% pacjentów leczonych cynakalcetem uzyskano zmniejszenie stężenia iPTH o \geq 30%, a działanie to było jednakowe dla całego spektrum początkowych stężeń iPTH. Średnie zmniejszenie iloczynu stężenia wapnia i fosforu w surowicy (Ca x P), stężenia wapnia i fosforu, wynosiło odpowiednio 14%, 7% i 8%.

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

Zmniejszenie stężenia PTH wiązało się z nieistotnym zmniejszeniem wartości markerów metabolizmu kostnego (kostna fosfataza zasadowa, N-telopeptyd, obrót kostny i zwłóknienie kości). W analizie *post-hoc* łącznych danych z 6- i 12-miesięcznych badań klinicznych, estymator Kaplana-Meiera dla

złamań kości i paratyreoidektomii był statystycznie mniejszy w grupie otrzymującej cynakalcet niż w grupie kontrolnej. Badania kliniczne u niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i wtórną nadczynnością przytarczyc wskazują, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u poddawanych dializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i wtórną nadczynnością przytarczyc. Jednak nie ustalono skuteczności, bezpieczeństwa, optymalnych dawek ani punktów docelowych leczenia u pacjentów z niewydolnością nerek niewymagających jeszcze dializoterapii. Badania te wskazują, że ryzyko hipokalcemii u leczonych cynakalcetem niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek jest większe niż u poddawanych dializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych cynakalcetem. Przyczyną może być mniejsze początkowe stężenie wapnia i (lub) zachowana resztkowa czynność nerek.

EVOLVE (ang. *E*valuation Of *C*inacalcet *T*herapy to Lower *C*ardio*V*ascular *E*vents) było randomizowanym, klinicznym badaniem z podwójnie ślełą próbą, oceniającym cynakalcet w porównaniu z placebo w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu z każdej przyczyny i ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u 3883 pacjentów poddawanych dializie z wtórną nadczynnością przytarczyc i przewlekłą chorobą nerek. W badaniu nie osiągnięto głównego celu, którym było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonu z każdej przyczyny i występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, 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, wartość HR dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego wyniosła 0,88 (95% CI: 0,79; 0,97).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo produktu Cinacalcet Sandoz w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dzieci i młodzieży ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach oraz w jednym jednoramiennym badaniu.

Badanie 1. było kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą, w którym 43 pacjentów w wieku od 6 do <18 lat przydzielono losowo do grupy otrzymującej cynakalcet (n=22) lub placebo (n=21). Na badanie składały się: 24-tygodniowy okres dostosowywania dawki, następująca po niej 6-tygodniowa faza oceny skuteczności (ang. efficacy assessment phase, EAP) oraz 30-tygodniowe otwarte przedłużenie badania. Średnia wieku na początku badania wynosiła 13 lat (od 6 do <18 lat). Większość pacjentów (91%) otrzymywała na początku badania sterole witaminy D. Średnie (SD) stężenie iPTH na początku badania wynosiło 757,1 (440,1) pg/ml w grupie otrzymującej cynakalcet i 795,8 (537,9) pg/ml w grupie placebo. Średnie (SD) skorygowane stężenie wapnia w surowicy na początku wynosiło 9,9 (0,5) mg/dl w grupie otrzymującej cynakalcet i 9,9 (0,6) mg/dl w grupie placebo. Średnia maksymalna dawka dobową cynakalcetu wynosiła 1,0 mg/kg mc./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 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 zgon pacjenta otrzymującego cynakalcet w wyniku ciężkiej hipokalcemii (patrz punkt 4.8).

Badanie 2. było badaniem otwartym, w którym 55 pacjentów w wieku od 6 do <18 lat (średnio 13 lat) po randomizacji otrzymywała cynakalcet, jako dodatek do standardowej terapii (n=27) lub tylko standardowe leczenie (n=28). Większość pacjentów (75%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania. Średnie (SD) stężenie iPTH na początku badania wynosiło 946 (635) pg/ml w grupie otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej terapii oraz 1228 (732) pg/ml w grupie otrzymującej tylko standardową terapię. Średnie (SD) skorygowane stężenie wapnia w surowicy na początku wynosiło 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, a jego średnia maksymalna dawka dobową wyniosła 0,55 mg/kg mc./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 wartości iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP.

Badanie 3. było 26-tygodniowym jednoramiennym otwartym badaniem bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 8 miesięcy do < 6 lat (średnio 3 lata). Z badania wyłączono pacjentów otrzymujących leczenie towarzyszące wydłużające skorygowany odstęp QT. Średnia suchej masy ciała na początku badania wynosiła 12 kg. Początkowa dawka cynakalcetu wynosiła 0,20 mg/kg mc. Większość pacjentów (89%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania.

Siedemnastu pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę cynakalcetu, a 11 pacjentów ukończyło co najmniej 12 tygodni leczenia. U żadnego z pacjentów w wieku od 2 do 5 lat skorygowane stężenie wapnia w surowicy nie wyniosło $< 8,4$ mg/dl (2,1 mmol/l). U 71% (12 z 17) uczestników badania stężenie iPTH zmniejszyło się w stosunku do wartości początkowej o $\geq 30\%$.

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 paratyroidektomia zakończyła się niepowodzeniem lub była przeciwwskazana) otrzymywała 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. Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania było zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacjentów z rakiem przytarczyc średnie stężenie wapnia w surowicy zmniejszyło się z 14,1 mg/dl do 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l do 3,1 mmol/l), a u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc z 12,7 mg/dl do 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l do 2,6 mmol/l). U 18 z 29 pacjentów (62%) z rakiem przytarczyc i u 15 z 17 pacjentów (88%) z pierwotną nadczynnością przytarczyc uzyskano zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Do trwającego 28 tygodni, kontrolowanego placebo badania, włączono 67 dorosłych pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, którzy 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]) spełniali kryteria do wykonania paratyroidektomii, ale nie byli w stanie poddać się temu zabiegowi. Cynakalcet podawano w dawce początkowej 30 mg dwa razy na dobę i zwiększano ją stopniowo w celu utrzymania skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy w zakresie normy. U znacząco większego odsetka pacjentów leczonych cynakalcetem uzyskano zmniejszenie średniego skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) i ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) względem średniej wartości początkowej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 75,8% vs 0% i 84,8% vs 5,9%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym cynakalcet osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu około 2 do 6 godzin. Porównanie badań wskazuje, że bezwzględna biodostępność cynakalcetu po podaniu na czczo szacowana jest na około 20-25%. Podawanie cynakalcetu z posiłkiem zwiększa biodostępność w przybliżeniu o 50-80%. Zwiększenie stężenia cynakalcetu w osoczu jest podobne, niezależnie od zawartości tłuszczu w posiłku.

Przy dawkach powyżej 200 mg wchłanianie uległo wysyceniu, prawdopodobnie ze względu na słabą rozpuszczalność.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji jest duża (około 1000 litrów), co wskazuje na rozległą dystrybucję. Cynakalcet wiąże się w około 97% z białkami osocza i w minimalnym stopniu dostaje się do krwinek czerwonych.

Po fazie wchłaniania stężenia cynakalcetu zmniejszają się w sposób dwufazowy: początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania 30 do 40 godzin.

Metabolizm

Cynakalcet jest metabolizowany z udziałem wielu enzymów, głównie CYP3A4 i CYP1A2 (udziału CYP1A2 nie określono klinicznie). Główne metabolity obecne we krwi nie są aktywne.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6, ale w stężeniach uzyskiwanych klinicznie nie hamuje aktywności innych enzymów CYP (w tym CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) i nie jest induktorem CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalanie

Znakowany radioizotopem cynakalcet podany zdrowym ochotnikom w dawce 75 mg jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany, najpierw w procesie utlenienia, a następnie sprzęgania. Główną drogą usuwania znakowanego leku było wydalanie nerkowe metabolitów. Około 80% podanej dawki stwierdzono w moczu i 15% w kale.

Liniowość i nieliniowość

Wartości AUC i C_{max} cynakalcetu zwiększają się niemal liniowo w zakresie dawek od 30 do 180 mg podawanych raz na dobę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wkrótce po podaniu cynakalcetu stężenie PTH zaczyna zmniejszać się, osiągając najmniejszą wartość po upływie 2 do 6 godzin, co odpowiada osiągnięciu maksymalnego stężenia (C_{max}) cynakalcetu. Po tym czasie, gdy stężenie cynakalcetu zaczyna się zmniejszać, stężenie PTH wzrasta aż do 12 godzin po podaniu produktu leczniczego, a następnie zahamowanie PTH utrzymuje się na prawie stałym poziomie do końca okresu dawkowania raz na dobę. Stężenie PTH w badaniach klinicznych z zastosowaniem cynakalcetu mierzono pod koniec okresu dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce cynakalcetu związanych z wiekiem pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Profil farmakokinetyki cynakalcetu jest porównywalny u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, u pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej, a także u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

Lekkie zaburzenia czynności wątroby nie wpływały znacząco na farmakokinetykę cynakalcetu. W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, średnia wartość AUC cynakalcetu była około dwukrotnie większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami i około czterokrotnie większa u pacjentów z zaburzeniami o nasileniu ciężkim. Średni okres półtrwania cynakalcetu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami był wydłużony, odpowiednio, o 33% i 70%. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na wiązanie się cynakalcetu z białkami. Ponieważ dawki ustalane są indywidualnie na podstawie parametrów bezpieczeństwa i skuteczności, więc u pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest konieczne dodatkowe dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Płeć

Klirens cynakalcetu może być mniejszy u kobiet niż u mężczyzn. Ponieważ dawki ustalane są indywidualnie dla każdego pacjenta, więc dodatkowe dostosowanie dawki w zależności od płci nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę cynakalcetu zbadano u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) ze schyłkową chorobą nerek, poddawanych dializie. Po podaniu raz na dobę pojedynczej i wielokrotnej doustnej dawki cynakalcetu jego stężenie w osoczu (wartości C_{max} i AUC po normalizacji dawki i masy ciała) było podobne do stężenia obserwowanego u dorosłych pacjentów. W celu określenia wpływu charakterystyk demograficznych wykonano populacyjną analizę farmakokinetyki. Analiza ta wykazała brak znaczącego wpływu wieku, płci, rasy, powierzchni i masy ciała na farmakokinetykę cynakalcetu.

Palenie tytoniu

Klirens cynalkalce tu u osób palących tytoń jest większy niż u osób niepalących, prawdopodobnie na skutek indukcji metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP1A2. Jeśli pacjent zaprzestaje palenia lub je rozpoczyna, możliwa jest zmiana stężenia cynalkalce tu w osoczu i może być konieczne dostosowanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cynalkalce t w dawce stanowiącej (na podstawie AUC) 0,4-krotność maksymalnej dawki stosowanej u ludzi w leczeniu wtórnej HPT (180 mg na dobę) nie wykazywał działania teratogennego u królików. Nieteratogenna dawka u szczurów była 4,4-krotnie większa (na podstawie AUC) od maksymalnej dawki stosowana w leczeniu wtórnej HPT. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji uzyskanej po zastosowaniu dawek do 4 razy większych niż stosowana u ludzi dawka 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 szczura wystąpiło nieznaczne zmniejszenie masy ciała oraz spożycia pokarmu po podaniu największej dawki. U szczurów podanie dawek, które wywołały u matek ciężką hipokalcemię, spowodowało zmniejszenie masy ciała płodów. Wykazano, że cynalkalce t przenika przez łożysko u królików.

Cynalkalce t nie wykazywał działania genotoksycznego ani rakotwórczego. Badania toksykologiczne wykazały, że marginesy bezpieczeństwa są małe ze względu na hipokalcemię ograniczającą dawkę, obserwowaną w modelach zwierzęcych. W badaniach toksycznego i rakotwórczego działania u gryzoni obserwowano wystąpienie zaćmy i zmętnienie soczewki po podaniu dawki wielokrotnej. Działania takiego nie stwierdzono u psów i małą ani w badaniach klinicznych, w których monitorowano rozwój zaćmy. Wiadomo, że zaćma występuje u gryzoni na skutek hipokalcemii.

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że wartości IC₅₀ dla transportera serotoniny i kanałów KATP są większe odpowiednio 7- i 12-krotnie niż EC₅₀ dla receptorów wapnia otrzymanych w tych samych warunkach doświadczalnych. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane, chociaż nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego wpływu cynalkalce tu na te drugorzędowe parametry.

W badaniach toksyczności u młodych psów obserwowano: drżenie wywołane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy, wymioty, zmniejszenie 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 te działania obserwowano 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

Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K29/32
Krospowidon (Typ A)
Krospowidon (Typ B)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Opadry II green:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Talk

Indygotyna (E 132), lak

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 14, 28 i 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cinacalcet Sandoz, 30 mg	Pozwolenie nr 24493
Cinacalcet Sandoz, 60 mg	Pozwolenie nr 24494
Cinacalcet Sandoz, 90 mg	Pozwolenie nr 24495

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9.01.2018 r.

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

9.07.2018 r.