

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cinacalcet Bioton, 30 mg, tabletki powlekane.

Cinacalcet Bioton, 60 mg, tabletki powlekane.

Cinacalcet Bioton, 90 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).

Każda tabletkę zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).

Każda tabletkę zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci cynakalcetu chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę 30 mg zawiera 67,2 mg laktozy.

Każda tabletkę 60 mg zawiera 134,3 mg laktozy.

Każda tabletkę 90 mg zawiera 202,0 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę 30 mg

Jasnozielona, owalna, tabletkę powlekana o długości 9,6-10,0 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C” na jednej stronie oraz „30” na drugiej.

Tabletkę 60 mg

Jasnozielona, owalna, tabletkę powlekana o długości 12,3-12,7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C” na jednej stronie oraz „60” na drugiej.

Tabletkę 90 mg

Jasnozielona, owalna, tabletkę powlekana o długości 14,05-14,45 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C” na jednej stronie oraz „90” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism - HPT) u chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) leczonych długotrwale dializą.

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

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu Cinacalcet Bioton należy stopniowo zwiększać co 2-4 tygodnie 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). Maksymalna dawka wynosi 180 mg raz na dobę. Stężenie PTH należy oznaczać przynajmniej 12 godzin po podaniu produktu Cinacalcet Bioton. Należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

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

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie stopniowego zwiększania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawki produktu Cinacalcet Bioton.

Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się do wartości mniejszych niż prawidłowe, należy podjąć odpowiednie działania, w tym dostosowanie dawek podawanych jednocześnie leków (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stężenie wapnia w surowicy

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

U dorosłych oraz w grupie dzieci i młodzieży, leczonych produktem cynakalcetu, 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 komorowego zaburzenia rytmu serca. Zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowego zaburzenia rytmu serca u pacjentów leczonych cynakalcetem (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka powodującymi wydłużenie odstępu QT, np. u pacjentów ze stwierdzonym wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT.

Ze względu na to, że 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 leku Cinacalcet Bioton lub zmianie jego dawki, należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać średnio raz w miesiącu.

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

Stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii

< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub występują kliniczne objawy hipokalcemii

< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub występują kliniczne objawy hipokalcemii, pomimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy

≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub utrzymują się objawy hipokalcemii, a dawki witaminy D nie można zwiększyć

Zalecenia

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.

Zmniejszyć dawkę lub odstawić produkt cynakalcetu

Wstrzymać podawanie produktu cynakalcetu do czasu, aż stężenie wapnia w surowicy osiągnie wartość 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i (lub) ustąpią objawy hipokalcemii.

Ponowne leczenie należy rozpocząć stosując kolejną, najmniejszą dawkę produktu cynakalcetu.

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

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

Drgawki

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

Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca

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

Ogólne

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

Stężenie testosteronu

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenie testosteronu często jest poniżej normy. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek 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 monitorowani podczas leczenia produktem cynakalcetu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Laktoza

Pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, 200 mg 2 razy na dobę, wywołało około dwukrotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki produktu Cinacalcet Bioton 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. W wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% większy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Nie wiadomo jak na stężenie cynakalcetu w osoczu wpływają silne inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna). 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 leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być dostosowanie dawek leków stosowanych jednocześnie, z produktem Cinacalcet Bioton, jeśli są one lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnie dawkowane lub jeśli są metabolizowane 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.

Warfaryna: Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu 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 pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Wtórna nadczynność przytarczyc, rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc.

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

b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, rozważone jako co najmniej możliwie związane z leczeniem cynakalcetem, występujące w badaniach kontrolowanych placebo 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 spontanicznych 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
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zmniejszony apetyt
	Często	Drgawki†
	Często	Zawroty głowy
	Często	Parestezje
	Często	Ból głowy
Zaburzenia serca	Częstość nieznana*	Nasilenie niewydolności serca†
	Częstość nieznana*	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
	Często	Duszność
	Często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Bardzo często	Wymioty
	Często	Niestrawność

	Często	Biegunka
	Często	Ból brzucha
	Często	Ból w górnej części brzucha
	Często	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni
	Często	Skurcze mięśni
	Często	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie
Badania diagnostyczne	Często	Hipokalcemia†
	Często	Hiperkalemia
	Często	Zmniejszone stężenie testosteronu†

†patrz punkt 4.4

*patrz punkt c

c) Omówienie wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

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

d) Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

Przedawkowanie produktu 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 przeciwrzytarczycowe.

Kod ATC: H05BX01.

Mechanizm działania

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

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

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

Wtórna nadczynność przytarczyc

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

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

Zmniejszenie stężenia PTH wiązało się z nieistotnym zmniejszeniem stężenia markerów metabolizmu kostnego (fosfataza alkaliczna swoista dla kości, N-teloptyd, obrót kostny i zwłóknienia kości).

W 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 przewlekłymi chorobami nerek, u których wystąpiła wtórna nadczynność przytarczyc, wskazują na to, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek 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 przewlekłymi chorobami nerek leczeni cynakalcetem narażeni są na większe ryzyko hipokalcemii niż dializowani pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni cynakalcetem. Może być to spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

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

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

W kluczowym badaniu 46 pacjentów (29 z rakiem przytarczyc i 17 z pierwotną nadczynnością przytarczyc), 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 ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacjentów z rakiem przytarczyc średnie stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyły się z 14,1 mg/dl do 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l do 3,1 mmol/l), natomiast u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenie wapnia w surowicy krwi uległo zmniejszeniu z 12,7 mg/dl do 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l do 2,6 mmol/l). U 18 spośród 29 pacjentów (62%) z rakiem przytarczyc oraz u 15 z 17 pacjentów (88%) z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyły się ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

W innym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni wzięło udział 67 pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których na podstawie skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy $> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) ale $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l) zostały spełnione kryteria do wykonania paratyreoidektomii, ale którzy nie byli w stanie poddać się zabiegowi usunięcia przytarczyc. Cynakalcet podawany był w początkowej dawce 30 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększanej, aby utrzymać skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie. Zmniejszenie średniego skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) i ≥ 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 produktu Cinacalcet Bioton maksymalne stężenie cynakalcetu w osoczu występuje w ciągu około 2 do 6 godzin. Na podstawie porównania poszczególnych badań bezwzględna

biodostępność cynakalcetu u osobników na czczo oceniono na około 20-25%. Podawanie produktu Cinacalcet Bioton 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. Cynacalcet 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 osiągany w ciągu 7 dni z minimalną kumulacją. Farmakokinetyka cynakalcetu nie zmienia się w czasie.

Metabolizm

Cynacalcet 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 cynacalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6, lecz nie jest ani inhibitorem innych enzymów CYP w stężeniach osiąganych klinicznie, m.in. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ani nie jest induktorem CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Po podaniu zdrowym ochotnikom znakowanej izotopowo dawki 75 mg, cynacalcet 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 nielineowość

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

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

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

Niewydolność nerek: Profil farmakokinetyczny cynakalcetu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej, jest porównywalny do profilu u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby: Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wywierały istotnego wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu. W porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności wątroby, średnia wartość AUC cynakalcetu była około 2 razy większa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby oraz około 4 razy większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania cynakalcetu ulega wydłużeniu odpowiednio o 33% i 70% u pacjentów z

umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na wiązanie się cynakalcetu z białkami. Ze względu na to, że dawki dobiera się indywidualnie na podstawie parametrów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie jest konieczna dodatkowa zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 I 4.4).

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Cynakalcet nie wykazywał 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 małą oraz w badaniach klinicznych, w których zaćma była monitorowana. Wiadomo, że zaćma pojawia się u gryzoni w wyniku hipokalcemii.

W badaniach *in vitro* wartości IC₅₀ dla przenośników serotoniny i kanałów KATP były odpowiednio 7-krotnie i 12-krotnie większe niż EC₅₀ dla receptorów wapnia, w tych samych warunkach doświadczalnych. Znaczenie kliniczne tych badań jest nieznane, aczkolwiek nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego wpływu cynakalcetu na te drugorzędowe parametry.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krospowidon (typ A)
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka tabletki (*SheffCoat green L1171G23*)

Hypromeloza (3cP, 6cP)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygotyna (E 132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierający 14 tabletek, w tekturowym pudełku.

Opakowania:

14 tabletek (1 blister) w tekturowym pudełku,
28 tabletek (2 listy) w tekturowym pudełku,
84 tabletki (6 blistrów) w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych 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

BIOTON S.A.
ul. Starościńska 5
02-516 Warszawa
Polska

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

Cinacalcet Bioton, 30 mg	22892
Cinacalcet Bioton, 60 mg	22893
Cinacalcet Bioton, 90 mg	22894

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.12.2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Agencji <http://www.urpl.gov.pl/>