CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cinacalcet Aurovitas, 30 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg cynakalcetu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 2,92 mg laktozy jednowodnej.

Cinacalcet Aurovitas, 60 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg cynakalcetu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 5,84 mg laktozy jednowodnej.

Cinacalcet Aurovitas, 90 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 90 mg cynakalcetu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 8,77 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Cinacalcet Aurovitas, 30 mg, tabletki powlekane [rozmiar: 9,9 mm x 6,2 mm]
Jasnozielone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „CN” po jednej stronie i „30” po drugiej stronie.

Cinacalcet Aurovitas, 60 mg, tabletki powlekane [rozmiar: 12,4 mm x 7,8 mm]
Jasnozielone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „C” i „N” po obu stronach linii podziału po jednej stronie i „60” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Cinacalcet Aurovitas, 90 mg, tabletki powlekane [rozmiar: 14,2 mm x 8,9 mm]
Jasnozielone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „C” i „N” po obu stronach linii podziału po jednej stronie i „90” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

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) w leczeniu podtrzymującym dializą, u których wtórna HPT nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową (patrz punkt 4.4).

Cynakalcet może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem produktów 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, 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 to 30 mg raz na dobę. Dawkę cynakalcetu należy stopniowo zwiększać co 2 - 4 tygodnie do dawki maksymalnej 180 mg podawanej 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 po 12 godzinach po podaniu cynakalcetu. Należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1 - 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od dostosowania dawki cynakalcetu. Stężenie PTH, należy monitorować 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.

Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy
Należy oznaczyć i monitorować skorygowane stężenie wapnia w surowicy, które przed podaniem pierwszej dawki cynakalcetu (patrz punkt 4.4) powinno utrzymywać się co najmniej w dolnym zakresie jego fizjologicznego stężenia. Prawidłowy zakres stężenia wapnia może się różnić w zależności od metod jego oznaczania stosowanych w lokalnym laboratorium.

Stężenie wapnia w surowicy należy często kontrolować podczas stopniowego zwiększania dawki w okresie pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia cynakalcetem lub po dostosowaniu dawki. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać w przybliżeniu raz na miesiąc. Jeżeli skorygowane stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się do wartości mniejszej niż 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i (lub) wystąpią objawy hipokalcemii, należy zalecić następujący sposób postępowania:

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii	**Zalecenia**
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) oraz >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), lub występują kliniczne objawy hipokalcemii	Na podstawie oceny klinicznej, w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można podawać produkty wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D i (lub)

	modyfikować stężenie wapnia w płynie dializacyjnym.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) oraz >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), lub utrzymują się objawy hipokalcemii, pomimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy.	Zmniejszyć dawkę lub odstawić cynakalcet.
≤7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub utrzymują się objawy hipokalcemii, a dawki witaminy D nie można zwiększyć	Wstrzymać stosowanie cynakalcetu do czasu, aż stężenie wapnia w surowicy osiągnie wartość 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i (lub) ustąpią objawy hipokalcemii. Należy ponownie rozpocząć leczenie stosując kolejną, najmniejszą zalecaną dawkę cynakalcetu.

Dzieci i młodzież
Przed podaniem pierwszej dawki cynakalcetu skorygowane stężenie wapnia w surowicy powinno mieścić się w górnym zakresie normy lub powyżej, zgodnie z zakresem referencyjnym określonym dla wieku i należy je ściśle monitorować (patrz punkt 4.4). Prawidłowy zakres stężeń wapnia w surowicy różni się w zależności od metod oznaczania stosowanych w lokalnym laboratorium i wieku dziecka/ pacjenta.

Zalecana dawka początkowa u dzieci w wieku ≥ 3 lat do <18 lat to ≤ 0,20 mg/kg raz na dobę w zależności od suchej masy ciała pacjenta (patrz tabela 1).

Dawkę można zwiększyć, aby osiągnąć pożądany docelowy zakres iPTH. Dawkę należy zwiększać sekwencyjnie stosując dostępne wielkości dawek (patrz tabela 1), jednak nie częściej niż co 4 tygodnie. Dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki 2,5 mg/kg/dobę, nie przekraczając całkowitej dawki dobowej 180 mg.

Tabela 1. Dobowa dawka produktu Cinacalcet Aurovitas u dzieci i młodzieży

Sucha masa ciała pacjenta (kg)	**Dawka początkowa (mg)**	**Dostępne stężenia/wielkości dawek sekwencyjnych (mg)**
10 to < 12,5	1	1, 2.5, 5, 7.5, 10 i 15
≥ 12,5 to < 25	2,5	2.5, 5, 7.5, 10, 15 i 30
≥ 25 to < 36	5	5, 10, 15, 30 i 60
≥ 36 to < 50		5, 10, 15, 30, 60 i 90
≥ 50 to < 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 ocenić co najmniej 12 godzin po podaniu cynakalcetu, a iPTH należy oznaczyć w okresie od 1. do 4. tygodnia po rozpoczęciu leczenia dostosowaniu dawki cynakalcetu.

Dawkę należy dostosować na podstawie stężenia iPTH, jak przedstawiono poniżej:
- jeśli stężenie iPTH wynosi <150 pg/ml (15,9 pmol/l) i ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), należy zmniejszyć dawkę cynakalcetu do kolejnej mniejszej dawki.
- jeśli stężenie iPTH wynosi <100 pg/ml (10,6 pmol/l), należy przerwać leczenie cynakalcetem. Gdy stężenie iPTH wyniesie > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) należy wznowić leczenie cynakalcetem, rozpoczynając od najmniejszej dawki. Jeśli leczenie cynakalcetem zostało przerwane na więcej niż 14 dni, należy ponownie rozpocząć leczenie od zalecanej dawki początkowej.

Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy
W okresie 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania cynakalcetu lub po zmianie jego dawki, należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy.

Po ustaleniu dawki podtrzymującej należy zalecić cotygodniowe oznaczanie stężenia wapnia w surowicy.

U dzieci i młodzieży należy utrzymywać stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie. Jeśli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej ustalonego zakresu normy lub wystąpią objawy hipokalcemii, należy odpowiednio dostosować dawkę, tak 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	**Zalecenia dotyczące dawkowania**
Skorygowane wartości stężenia wapnia w surowicy są mniejsze lub równe od dolnego zakresu normy określonego dla wieku pacjenta lub jeśli wystąpią objawy hipokalcemii, niezależne od stężenia wapnia w surowicy.	Zakończyć leczenie cynakalcetem.* Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy podawać suplementy wapnia, produkty wiążące fosforany zawierające wapń i (lub) sterole witaminy D.
Skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy jest większe od wartości z dolnego zakresu normy określonej dla wieku i ustąpiły objawy hipokalcemii.	Należy ponownie rozpocząć leczenie stosując mniejszą dawką. Jeśli przerwano leczenie cynakalcetem więcej niż 14 dni temu, należy wznowić stosowanie od zalecanej dawki początkowej. Jeśli pacjent otrzymywał najmniejszą dawkę (1 mg/dobę) przed przerwaniem leczenia, należy ponownie rozpocząć leczenie zaczynając od tej dawki (1 mg/dobę).

* Jeśli zakończono stosowanie produktu, skorygowane stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć po 5 - 7 dniach.

U dzieci w wieku poniżej 3 lat nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc. Brak wystarczających danych.

W przypadku dzieci, które wymagają dawek mniejszych niż 30 mg lub które nie są w stanie połykać tabletek, dostępne są inne moce/postaci farmaceutyczne cynakalcetu.

Przejście z etelkalcetydu na cynakalcet
Przejście z etelkalcetydu na cynakalcet i odpowiedni okres eliminacji leku z organizmu nie zostały przebadane z udziałem pacjentów. U pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie etelkalcetydu, nie należy rozpoczynać podawania cynakalcetu co najmniej do momentu ukończenia trzech kolejnych sesji hemodializy, po których należy zmierzyć stężenie wapnia w surowicy. Przed rozpoczęciem podawania cynakalcetu należy upewnić się, że stężenie wapnia w surowicy mieści się w prawidłowym 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 Cinacalcet Aurovitas u dorosłych to 30 mg podawane dwa razy na dobę. Dawkę cynakalcetu należy stopniowo zwiększać co 2 - 4 tygodnie 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 oznaczyć w okresie tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawki cynakalcetu. Po ustaleniu wielkości dawki podtrzymującej, stężenie wapnia należy oznaczać co 2 - 3 miesiące. 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 zakończenie leczenia cynakalcetem (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież
U dzieci nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania cynakalcetu w leczeniu raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc. Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej. Należy jednak ściśle monitorować pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w okresie zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia cynakalcetem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletek nie należy żuć ani kruszyć.
Zaleca się przyjmowanie cynakalcetu z jedzeniem lub niedługo po posiłku, ponieważ badania wykazały, że biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z posiłkiem zwiększa się. (patrz punkt 5.2).

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 pacjentów leczonych cynakalcetem 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.

Cynakalcet zmniejsza stężenie wapnia w surowicy, dlatego pacjentów należy uważnie monitorować, czy nie występują u nich objawy hipokalcemii (patrz punkt 4.2).Wciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania cynakalcetu lub po zmianie jego dawki, należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy.

Dorośli
Nie należy rozpoczynać leczenia cynakalcetem u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest mniejsze od wartości z dolnego zakresu normy.

U około 30% dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano cynakalcet, przynajmniej raz stężenie wapnia w surowicy było mniejsze niż 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Dzieci i młodzież
Cynakalcet należy stosować tylko w leczeniu wtórnej HPT u dzieci w wieku ≥3 lat z ESRD w leczeniu podtrzymującym dializami, u których wtórna HPT nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą standardowego leczenia, u których stężenie wapnia w surowicy mieści się w górnym zakresie normy lub powyżej, zakres referencyjny jest określony w zależności od wieku pacjenta.

Pacjent powinien przestrzegać zaleceń podczas leczenia cynakalcetem i należy ściśle kontrolować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.2). Nie należy podawać cynakalcetu lub zwiększać dawki, jeśli podejrzewa się, że pacjent nie przestrzega zaleceń lekarza.

Przed rozpoczęciem stosowania cynakalcetu i podczas leczenia należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z przyjmowania cynakalcetu oraz zdolności pacjenta do przestrzegania zaleceń dotyczących monitorowania i zarządzania ryzykiem hipokalcemii.

Należy poinformować dzieci i młodzież i (lub) ich opiekunów o objawach hipokalcemii oraz o tym, jak ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących monitorowania stężenia wapnia w surowicy oraz dawkowania i sposobu podawania.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (*ang. chronic kidney disease, CKD) nie poddawani dializie*
Cynakalcetu nie należy podawać 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/1]) 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 zgłaszano napady drgawek (patrz punkt 4.8).
Próg wystąpienia drgawek jest jednak obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Dlatego należy ściśle monitorować stężenie wapnia w surowicy osób stosujących cynakalcet, szczególnie u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie.

Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca
U pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego zgłaszano przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca, których związek ze stosowaniem cynakalcetu nie mógł być całkowicie wykluczony. Przypadki te mogły być spowodowane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.8).

Równoczesne przyjmowanie z innymi produktami leczniczymi
Cynakalcet należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących jakiekolwiek inne produkty lecznicze zmniejszające stężenie wapnia w surowicy. Należy ściśle monitorować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.5).

U pacjentów leczonych cynakalcetem nie stosować etelkalcetydu. Jednoczesne podawanie tych produktów może powodować ciężką hipokalcemię.

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

Stężenie testosteronu
U pacjentów w schyłkowym stadium choroby 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 okresie 3 lat trwania badania. Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu nie jest znane.

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), pacjentów tych w czasie leczenia cynakalcetem należy uważnie monitorować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Laktoza jednowodna
Produkt leczniczy Cinacalcet Aurovitas zawiera laktozę jednowodną. Jeśli stwierdzono wcześniej u

pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu..

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze zmniejszające stężenie wapnia w surowicy
Jednoczesne stosowanie innych leków zmniejszających stężenie wapnia w surowicy i cynakalcetu może zwiększać ryzyko hipokalcemii (patrz punkt 4.4). Nie należy stosować etelkalcetydu (patrz punkt 4.4) u pacjentów przyjmujących cynakalcet.

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. Może być konieczne dostosowanie dawki cynakalcetu, jeżeli pacjent, który go stosuje rozpoczyna lub przerywa zażywanie silnego inhibitora (np. ketokonazol, itrakonazol, telitromycyna, worykonazol, rytonawir) lub induktora (np. ryfampicyna) tego enzymu.

Dane *in vitro* wskazują, 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. Może być konieczne dostosowanie dawki, jeżeli pacjent zacznie palić lub rzuci palenie lub, kiedy jednocześnie będzie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

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

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

Pantoprazol: jednoczesne podanie pantoprazolu (80 mg na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Wpływ cynakalcetu na inne produkty lecznicze
Substancje metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Może być konieczne dostosowanie dawek leków stosowanych jednocześnie z cynakalcetem, jeśli są one substancjami które wymagają indywidualnego dostosowania dawki, 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 pole pod krzywą AUC dekstrometorfanu w dawce 30 mg (metabolizowanego głównie przez CYP2D6) jedenastokrotnie 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 ich wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

Midazolam: jednoczesne stosowanie 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, jak pewne 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 wykazały 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 karmienia piersią, lub podawania cynakalcetu.

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 obsługiwania maszyn

U pacjentów stosujących cynakalcet zgłaszano występowanie zawrotów głowy i drgawek, które mogą mieć istotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wtórna nadczynność przytarczyc, rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc
Na podstawie dostępnych danych dotyczących pacjentów otrzymujących cynakalcet w kontrolowanych placebo badaniach 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 cynakalcetem na skutek wystąpienia działań niepożądanych było spowodowane głównie nudnościami i wymiotami.

Tabelaryczny wykaz 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 (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	**Bardzo często**	**Często**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia układu Immunologicznego		reakcje nadwrażliwości*	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt zmniejszony apetyt	
Zaburzenia układu nerwowego		drgawki (patrz punkt 4.4), zawroty głowy, parestezje, ból głowy	
Zaburzenia serca			nasilenie niewydolności serca (patrz punkt 4.4)* wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii (patrz punkt 4.4)*
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zakażenie górnych dróg oddechowych, duszność, kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	niestrawność, biegunka, ból brzucha, ból w górnej części brzucha, zaparcie	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni, skurcze mięśni, ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie	
Badania diagnostyczne		hipokalcemia (patrz punkt 4.4), hiperkalemia, zmniejszone stężenie testosteronu (patrz punkt 4.4)	

*patrz punkt *Opis wybranych działań niepożądanych* poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości
W okresie stosowania cynakalcetu po jego wprowadzeniu 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 okresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania cynakalcetu po jego wprowadzeniu go do obrotu, u pacjentów z zaburzeniami czynności serca leczonych cynakalcetem zgłaszano 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 okresie stosowania cynakalcetu po jego wprowadzeniu do obrotu zidentyfikowane działania niepożądane to: wydłużenie 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 wtórnego HPT u dializowanych dzieci i młodzieży z ESRD oceniano w dwóch randomizowanych kontrolowanych badaniach i jednym badaniu jednoramiennym (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży narażonych na działanie cynakalcetu w sumie u 19 pacjentów (24,1%; 64,5 na 100 pacjentów rocznie/osobolat) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane dotyczące hipokalcemii. W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zgłoszono zgon uczestniczącego w nim pacjenta z powodu ciężkiej hipokalcemii (patrz punkt 4.4).

Cynakalcet należy stosować u dzieci i młodzieży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa 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 181C, 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.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie dializowanym dorosłym pacjentom dawek zwiększanych stopniowo do dawki 300 mg raz na dobę nie wywołało niepożądanych skutków. W badaniu klinicznym dawkę 3,9 mg/kg/dobę przepisano dializowanemu dziecku, u którego później wystąpił 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. Ponieważ 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 przeciwprzytarczycowe.
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 wiąże się z jednoczesnym zmniejszeniem 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 dawkowaniem.

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli
Przeprowadzono trzy 6-miesięczne, kontrolowane placebo badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u dializowanych pacjentów z ESRD i 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 ≤ 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 i PTH. Średnie zmniejszenie iloczynu Ca x P oraz stężenia wapnia i fosforu 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 (otrzewnowa lub hemodializa), czasu trwania dializy oraz podawania lub niepodawania witaminy D.

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

Dane uzyskane z badań klinicznych u niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których wystąpiła wtórna nadczynność przytarczyc, wskazują na to, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u pacjentów z ESRD i wtórną nadczynnością przytarczyc, leczonych dializami. U pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie jest jeszcze konieczna dializoterapia, nie określono jednak skuteczności stosowania, 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 mniejszym 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 dusznicy 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
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej HPT u dializowanych dzieci i młodzieży z ESRD oceniano w dwóch randomizowanych kontrolowanych badaniach i jednym badaniu jednoramiennym.

Badanie .1 było podwójnie ślepym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym 43 pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej cynakalcet (n = 22) lub placebo (n = 21). Badanie składało się z 24-tygodniowego okresu dostosowywania dawki, po którym następowała 6-tygodniowa faza oceny skuteczności leczenia (ang. efficacy assessment phase, EAP) i

30-tygodniowy przedłużony okres próbny. W początkowym okresie badania średni wiek pacjentów wynosił 13 lat (od 6 do 18 lat). W początkowej fazie badania większość pacjentów (91%) stosowała sterole witaminy D. Średnie początkowe stężenia iPTH (SD) wynosiły 757,1 (440,1) pg/ml dla grupy cynakalcetu i 795,8 (537,9) pg/ml dla grupy placebo. W początkowej fazie badania średnie (SD) skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy wynosiło 9,9 (0,5) mg/dl dla grupy cynakalcetu i 9,9 (0,6) mg/dl dla grupy placebo. Średnia maksymalna dawka cynakalcetu wynosiła 1,0 mg/kg mc./dobę.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano pierwszorzędowy punkt końcowy (≥ 30% zmniejszenie względem wartości wyjściowej średniego stężenia iPTH w osoczu w okresie trwania fazy EAP, w tygodniach od 25 do 30) wynosił 55% w grupie otrzymującej cynakalcet i 19,0% w grupie placebo (p = 0,02). Podczas fazy EAP średnie stężenie wapnia w surowicy mieściło się w zakresie prawidłowym dla grupy leczonej cynakalcetem. Badanie to zakończono wcześniej z powodu zgonu z powodu ciężkiej hipokalcemii w grupie cynakalcetu (patrz punkt 4.8).

Badanie 2. było otwartym badaniem, w którym 55 pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat (średni wiek 13 lat) zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej cynakalcet oprócz standardowej opieki (ang. standard of care, SOC, n = 27) lub tylko SOC (n = 28).W początkowym okresie badania większość pacjentów (75%) przyjmowała sterole witaminy D. W początkowej fazie badania średnie (SD) stężenia iPTH wynosiły 946 (635) pg/ml dla grupy przyjmującej cynakalcet + SOC i 1228 (732) pg/ml dla grupy SOC.W początkowym okresie badania średnie (SD) skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy wynosiło 9,8 (0,6) mg/dl dla grupy otrzymującej cynakalcet + SOC i 9,8 (0,6) mg/dl dla grupy SOC. Co najmniej jedną dawkę cynakalcetu otrzymywało 25 pacjentów, a średnia maksymalna dawka cynakalcetu wynosiła 0,55 mg/kg/dobę. W badaniu nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego (≥ 30% zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej średniego stężenia iPTH w osoczu podczas EAP, w tygodniach od 17 do 20). U 22% pacjentów w grupie cynakalcet + SOC i 32% pacjentów w grupie SOC osiągnięto ≥ 30% zmniejszenie stężenia iPTH od wartości początkowej iPTH w osoczu w okresie EAP.

Badanie 3. było 26-tygodniowym, otwartym, jednoramiennym badaniem bezpieczeństwa stosowania cynakalcetu u pacjentów w wieku od 8 miesięcy do < 6 lat (średni wiek 3 lata). Pacjenci przyjmujący jednocześnie leki, o których wiadomo, że wydłużają skorygowany odstęp QT, zostali wykluczeni z badania. W początkowym okresie badania typowa średnia sucha masa ciała wynosiła 12 kg. Dawka początkowa cynakalcetu wynosiła 0,20 mg/kg. W początkowym okresie badania większość pacjentów (89%) przyjmowała sterole witaminy D.

Siedemnastu pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę cynakalcetu, a 11 ukończyło co najmniej 12 tygodniowe leczenie. U żadnego z pacjentów w wieku od 2 do 5 lat nie skorygowano stężenia wapnia w surowicy < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). U 71% (12 z 17) pacjentów biorących udział w badaniu stężenie iPTH w stosunku do wartości wyjściowej było zmniejszone o ≥ 30%.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc
W jednym badaniu 46 pacjentów (29 z rakiem przytarczyc i 17 z pierwotną nadczynnością przytarczyc i ciężką hiperkalcemią), u których istniały przeciwwskazania do 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 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 ≥ 1 mg/dl (≥ 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), natomiast u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenie wapnia w surowicy krwi zmniejszyło się 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 zmniejszyło się o ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l).

W innym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni z udziałem 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 ≤ 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 ≤ 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, wystąpił u zdecydowanie większego odsetka 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 po 2 do 6 godzinach. Na podstawie porównania poszczególnych badań bezwzględną biodostępność cynakalcetu u osób badanych na czczo oceniono na około 20 - 25%. Podawanie cynakalcetu z pokarmem zwiększa jego dostępność biologiczną o około 50 - 80%. Zwiększenie stężenia cynakalcetu w osoczu utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od zawartości tłuszczu w posiłku.

Po zastosowania dawek większych niż 200 mg, wchłanianie ulega 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 występuje w okresie 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 występujących klinicznie, m.in. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ani nie jest induktoremCYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

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

Liniowość lub nieliniowość
Wartości pola pod krzywą AUC i C_{max} cynakalcetu zwiększają się w przybliżeniu liniowo w zakresie dawek od 30 mg raz na dobę do 180 mg raz na dobę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Wkrótce po podaniu leku 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 zwiększa się do 12 godzin po podaniu, a następnie zmniejszenie 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 podaniem dawek.

Pacjenci w podeszłym wieku

W farmakokinetyce cynakalcetu nie występują klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem.

Zaburzenia czynności 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.

Zaburzenia czynności wątroby
Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wywierały istotnego wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu. W porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności wątroby, średnia wartość pola pod krzywą AUC cynakalcetu była około 2 razy większa u pacjentów z umiarkowanymi 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 konieczne 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
Farmakokinetykę cynakalcetu zbadano u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat z ESRD poddawanych dializie. Po podaniu doustnie pojedynczej i wielokrotnej dawki dobowej cynakalcetu raz na dobę, stężenia cynakalcetu w osoczu (wartości C_{max} i AUC po normalizacji według dawki i masy ciała) były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Przeprowadzono analizę farmakokinetyki populacyjnej w celu oceny wpływu cech demograficznych. Analiza ta nie wykazała istotnego wpływu wieku, płci, rasy, powierzchni i masy ciała na farmakokinetykę cynakalcetu.

Palenie tytoniu
Klirens cynakalcetu u palaczy tytoniu jest większy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent przestanie lub zacznie palić, stężenie cynakalcetu w osoczu może się zmienić i może być 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 wykazywał działania teratogennego u królików. Nieteratogenna dawka u szczurów była 4,4 razy 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 stosowanej u ludzi i wynoszącej 180 mg na dobę (margines bezpieczeństwa w małych populacjach pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę kliniczną 360 mg na dobę równałby się około połowie z uprzednio 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 wielokrotnym podaniu

dawki w badaniach toksykologicznych i rakotwórczych prowadzonych na gryzoniach, ale nie obserwowano tych objawów u psów i małp oraz w badaniach klinicznych, w których zaćma była monitorowana. Wiadomo, że zaćma występuje u gryzoni w wyniku hipokalcemii.

W badaniach *in vitro* wartości IC_{50} dla przenośników serotoniny i kanałów K_{ATP} 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 u młodych psów obserwowano drżenia wtórne wynikające ze zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, wymioty, zmniejszenie i przyrost masy ciała, zmniejszenie masy czerwonych krwinek, nieznaczne zmniejszenie parametrów densytometrycznych kości, odwracalne poszerzenie płytek wzrostu kości długich i histologiczne zmiany limfatyczne (ograniczone do klatki piersiowej i przypisywane długotrwałym wymiotom). Wszystkie te działania obserwowano w okresie ekspozycji ogólnoustrojowej na podstawie wartości pola pod krzywą AUC, w przybliżeniu równoważnej ekspozycji u pacjentów z wtórną HPT stosujących maksymalną dawkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krospowidon (Typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumaran
Kwas askorbowy

Otoczka tabletki:
Laktoza jednowodna
Hypromeloza 2910 (15 cPs)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygotyna, lak aluminiowy (E 132)
Hypromeloza 2910 (5cPs)
Makrogol 6000
Makrogol 400

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

Produkt leczniczy Cinacalcet Aurovitas jest pakowany w blistry PVC/PVDC/Aluminium oraz białe, nieprzezroczyste, okrągłe pojemniki z HDPE zamknięte białym, nieprzezroczystym zamknięciem z polipropylenu, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
Blistry: 14, 28, 30, 50, 84 i 90 tabletek powlekanych.
Butelki z HDPE: 30, 50, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cinacalcet Aurovitas, 30 mg, tabletki powlekane: 25600

Cinacalcet Aurovitas, 60 mg, tabletki powlekane: 25601

Cinacalcet Aurovitas, 90 mg, tabletki powlekane: 25602

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 października 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21/06/2026