

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera cynakalcetu chlorowodoru, co odpowiada 30 mg, 60 mg lub 90 mg cynakalcetu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

*Cinacalcet Aristo, 30 mg, tabletki powlekane*

Każda tabletki powlekana 30 mg zawiera w przybliżeniu 2 mg laktozy.  
Każda tabletki powlekana 30 mg zawiera w przybliżeniu 0,05 mg sodu.

*Cinacalcet Aristo, 60 mg, tabletki powlekane*

Każda tabletki powlekana 60 mg zawiera w przybliżeniu 5 mg laktozy.  
Każda tabletki powlekana 60 mg zawiera w przybliżeniu 0,1 mg sodu.

*Cinacalcet Aristo, 90 mg, tabletki powlekane*

Każda tabletki powlekana 90 mg zawiera w przybliżeniu 7 mg laktozy.  
Każda tabletki powlekana 90 mg zawiera w przybliżeniu 0,2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

*Cinacalcet Aristo, 30 mg, tabletki powlekane*

Biała do prawie białej, owalna tabletki powlekana z wytłoczeniem '30' po jednej stronie, o długości w przybliżeniu 10 mm i szerokości w przybliżeniu 6,3 mm.

*Cinacalcet Aristo, 60 mg, tabletki powlekane*

Biała do prawie białej, owalna tabletki powlekana z wytłoczeniem '60' po jednej stronie, o długości w przybliżeniu 12,5 mm i szerokości w przybliżeniu 7,9 mm.

*Cinacalcet Aristo, 90 mg, tabletki powlekane*

Biała do prawie białej, owalna tabletki powlekana z wytłoczeniem '90' po jednej stronie, o długości w przybliżeniu 14,3 mm i szerokości w przybliżeniu 9 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Wtórna nadczynność przytarczyc u dorosłych

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

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

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

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów dorosłych:

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### Wtórna nadczynność przytarczyc

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

Zalecana dawka początkowa u pacjentów dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu Cinacalcet Aristo należy 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 Aristo. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki produktu Cinacalcet Aristo. Stężenie PTH należy kontrolować mniej więcej co 1 do 3 miesięcy w okresie leczenia podtrzymującego. Do pomiaru stężenia PTH można wykorzystywać test intact PTH (iPTH) lub bio-intact PTH (biPTH). Podawanie produktu Cinacalcet Aristo nie wpływa na związek między iPTH a biPTH.

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

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

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dostosowywania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki produktu Cinacalcet Aristo. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. W przypadku, gdy skorygowane stężenie wapnia w surowicy spadnie poniżej 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i (lub) wystąpią objawy hipokalcemii zalecane jest następujące postępowanie:

<b>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii</b>	<b>Zalecenia</b>
<8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub gdy występują trwałe kliniczne objawy hipokalcemii	Na podstawie oceny klinicznej w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można podawać związki wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D i (lub) modyfikować stężenie wapnia w płynie dializacyjnym.
<8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub gdy występują trwałe kliniczne objawy hipokalcemii, pomimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy	Zmniejszyć dawkę lub wstrzymać podawanie produktu Cinacalcet Aristo.

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

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu dzieci i młodzieży. Dla tej grupy wiekowej dostępne są inne postacie farmaceutyczne.

#### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

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

Zalecaną dawką początkową produktu Cinacalcet Aristo u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę produktu Cinacalcet Aristo 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 górnej granicy normy lub poniżej górnej granicy. Dawka maksymalna stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 90 mg cztery razy na dobę. Stężenie wapnia w surowicy należy zmierzyć w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia lub ustalenia dawki produktu Cinacalcet Aristo. Po ustaleniu wielkości dawki podtrzymującej, stężenie wapnia należy oznaczać co 2 do 3 miesięcy. Po osiągnięciu maksymalnej dawki produktu Cinacalcet Aristo należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć odstawienie produktu Cinacalcet Aristo (patrz punkt 5.1).

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej. Jednak pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie obserwować w czasie zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia produktem Cinacalcet Aristo (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy przyjmować w całości bez rozgryzania, zgniatania i bez dzielenia.

Zaleca się przyjmowanie produktu Cinacalcet Aristo w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z pokarmem 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 pacjentów leczonych produktem Cinacalcet Aristo, dorosłych oraz w grupie dzieci i młodzieży, zgłaszano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem zdarzenia związane z hipokalcemią. Objawami hipokalcemii mogą być: parestezje, bóle mięśniowe, 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 fakt, że cynakalcet zmniejsza stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). W ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania canakalcetu lub zmiany jego dawki należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy.

Leczenia produktem leczniczym Cinacalcet Aristo nie należy rozpoczynać u pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy (z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami) poniżej dolnej granicy normy.

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

#### *Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, niepoddawani dializie*

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

#### Drgawki

Przypadki wystąpienia drgawek były zgłaszane u pacjentów leczonych cynakalcetem (patrz punkt 4.8). Próg wystąpienia drgawek jest zmniejszony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Skorygowane stężenie wapnia w surowicy należy dokładnie monitorować u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cinacalcet Aristo, szczególnie u pacjentów, u których poprzednio występowały drgawki.

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

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

#### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Cinacalcet Aristo pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze zmniejszające stężenie wapnia w surowicy. Należy dokładnie monitorować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjentom przyjmującym produkt Cinacalcet Aristo nie należy podawać etelkalcetydu. Jednoczesne stosowanie może doprowadzić do ciężkiej hipokalcemii.

#### Ogólne

Adynamiczna choroba kości może wystąpić, jeżeli stężenie PTH pozostaje długotrwale zmniejszone około 1,5-krotnie poniżej górnej granicy normy podczas oznaczania iPTH. Jeżeli stężenie PTH spadnie poniżej zalecanego pożądanego zakresu u pacjentów leczonych cynakalcetem, należy zmniejszyć dawkę produktu Cinacalcet Aristo i (lub) witaminy D lub przerwać leczenie.

#### Stężenie testosteronu

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenie testosteronu często jest poniżej normy. W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami, stężenie wolnego testosteronu po 6 miesiącach leczenia zmniejszyło się średnio o 31,3% u pacjentów leczonych cynakalcetem oraz o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo. 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 2- do 4-krotnego zwiększenia stężenia cynakalctu w osoczu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha), pacjenci ci powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia produktem Cinacalcet Aristo (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Laktoza

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

#### Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu 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 podawanie cynakalctu z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie wapnia w surowicy może doprowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia hipokalcemii (patrz punkt 4.4). Pacjentom przyjmującym cynakalcet nie powinno się podawać etelkalcetydu (patrz punkt 4.4).

#### Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, 200 mg, 2 razy na dobę, wywołało około 2-krotne zwiększenie stężenia cynakalctu. Dostosowanie dawki produktu Cinacalcet Aristo 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* wskazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. Palenie tytoniu wywołuje indukcję CYP1A2; w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalctu jest o 36-38% większy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Nie wiadomo jak na stężenie cynakalctu w osoczu wpływają inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna). Dostosowanie dawki może być konieczne, jeżeli pacjent zacznie palić lub zaprzestanie palenia tytoniu, albo jeżeli jednocześnie zostanie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

Węglan wapnia: Jednoczesne podawanie węglanu wapnia (pojedyncza dawka 1 500 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalctu.

Sewelamer: Jednoczesne podawanie sewelameru (2 400 mg 3 razy na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalctu.

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

#### Wpływ cynakalctu na inne leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczne może być dostosowanie dawek leków przyjmowanych jednocześnie z cynakalcetem, jeśli są one lekami dawkowanymi indywidualnie, o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanymi głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol, dezypramina, nortryptylina, klomipramina).

Dezypramina: Jednoczesne przyjmowanie 90 mg cynakalctu 1 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 podawanie dawki 50 mg cynakalcetu powodowało 11-krotne zwiększenie AUC dekstrometorfanu w dawce 30 mg (metabolizowanego głównie przez CYP2D6) u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

**Warfaryna:** Wielokrotne doustne podawanie dawki cynakalcetu nie miało 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 związanych z toksycznością u matki (patrz punkt 5.3).

Cynakalcet należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu.

##### Karmienie piersią

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

##### 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**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### 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. Ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane oraz miały one charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami i wymiotami.

##### b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które co najmniej z pewnym prawdopodobieństwem można powiązać 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie kontrolowanych badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych z rynku:

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

†patrz punkt 4.4

\*patrz punkt c

#### c) Omówienie wybranych działań niepożądanych

##### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu do obrotu cynakalcetu, w trakcie jego stosowania zidentyfikowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę. Częstości występowania reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki, nie można określić na podstawie dostępnych danych.

### Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca

Podczas nadzorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, po wprowadzeniu go do obrotu, u pacjentów z zaburzeniami czynności serca leczonych cynakalcetem zgłaszano idiosynkratyczne przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca. Częstości ich występowania nie można określić na podstawie dostępnych danych.

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

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

#### d) Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cinacalcet Aristo nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

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, fax: + 48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

Przedawkowanie może prowadzić do hipokalcemii. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na fakt, 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: Leki wpływające na równowagę wapniową. Inne leki przeciwprztyarczycowe.

Kod ATC: H05BX01.

#### Mechanizm działania

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

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.



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

### Wtórna nadczynność przytarczyc

#### Dorośli

Przeprowadzone zostały trzy 6-miesięczne, kontrolowane placebo badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i z niewyrównaną wtórną HPT (n = 1 136). 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 (liczba pacjentów z iPTH  $\leq$ 250 pg/ml ( $\leq$ 26,5 pmol/l)) został osiągnięty przez 41%, 46% i 35% pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z 4%, 7% i 6% pacjentów otrzymujących placebo. Około 60% pacjentów leczonych cynakalcetem osiągnęło  $\geq$ 30% zmniejszenie stężenia iPTH, a działanie to było jednakowe dla całego spektrum 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 steroli 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 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 schorzeniami 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 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 3 883 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).

### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu Cinacalcet Aristo 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 Aristo 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. Przy dawce powyżej 200 mg wchłanianie uległo wysyceniu, prawdopodobnie ze względu na słabą rozpuszczalność.

### Dystrybucja

Duża objętość dystrybucji (około 1 000 litrów) wskazuje na znaczny stopień dystrybucji substancji. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% i w minimalnym stopniu wiąże się z czerwonymi krwinkami.

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 akumulacją. 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 krwioobiegu 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 osiąganych klinicznie, m.in. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ani nie jest induktorem CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zaraz po podaniu produktu stężenie PTH zmniejsza się, aż do osiągnięcia wartości minimalnej 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 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 okresu dawkowania.

### Pacjenci w podeszłym wieku:

W farmakokinetyce cynakalcetu nie występują żadne klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem.

### Niewydolność nerek:

Profil farmakokinetyczny cynakalcetu u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej jest porównywalny z profilem u zdrowych ochotników.

### Niewydolność wątroby:

Łagodna niewydolność wątroby nie wywierała istotnego wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu. W porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności wątroby, średnia wartość AUC dla cynakalcetu była około 2 razy większa u pacjentów z łagodną niewydolnością oraz około 4 razy większa u pacjentów z ciężką niewydolnością. Średni okres półtrwania cynakalcetu ulega wydłużeniu o odpowiednio 33% i 70% u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na wiązanie się cynakalcetu z białkami. Ze względu na fakt, że dawki dobiera się indywidualnie na podstawie parametrów bezpieczeństwa i skuteczności, nie jest konieczna dodatkowa zmiana dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Płeć:

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

### Dzieci i młodzież:

Farmakokinetyka cynakalcetu została zbadana u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie w wieku od 3 do 17 lat. Po podaniu raz na dobę pojedynczej i wielokrotnej doustnej dawki cynakalcetu, stężenie cynakalcetu w osoczu (wartości  $C_{\max}$  i AUC po normalizacji dawki i masy ciała) było podobne do stężenia zaobserwowanego u dorosłych pacjentów.

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

### Palenie tytoniu:

Klirens cynakalcetu u palaczy jest większy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent zaprzestanie palenia tytoniu lub

zacznie palić, stężenie cynakalsetu w osoczu może się zmienić i może okazać się konieczne dostosowanie dawki.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cynakalset 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-krotnie większa (na podstawie AUC) niż maksymalna dawka stosowana we wtórnej HPT. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji na dawki stanowiące maksymalnie 4-krotność dawki stosowanej u ludzi wynoszącej 180 mg na 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 wystąpił nieznaczny spadek 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 cynakalset przenika przez łożysko u królików.

Cynakalset nie wykazywał żadnego 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 wielokrotnym w badaniach toksykologicznych i rakotwórczych prowadzonych na gryzoniach, ale nie obserwowano ich u psów i małp oraz w badaniach klinicznych, w których zaćma była monitorowana. Wiadomo, że zaćma pojawia się u gryzoni w wyniku hipokalcemii.

W badaniach *in vitro* wartości  $IC_{50}$  dla przenośników serotoniny i kanałów KATP były odpowiednio 7-krotnie i 12-krotnie większe niż  $EC_{50}$  dla receptorów wapnia otrzymanych w tych samych warunkach doświadczalnych. Znaczenie kliniczne tych badań jest nieznane, aczkolwiek nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego wpływu cynakalsetu na te drugorzędowe parametry.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Krospowidon (Typ A)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu stearylofumarany

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna

Makrogol 6000

## **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**

Produkt leczniczy Cinacalcet Aristo, 30 mg, 60 mg, 90 mg, tabletki powlekane dostępny jest w blistrach PVC/PVDC/Aluminium. Opakowanie zawiera 28, 30 lub 84 tabletki, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8-10  
13435 Berlin  
Niemcy

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

Cinacalcet Aristo, 30 mg  
Pozwolenie nr

Cinacalcet Aristo, 60 mg  
Pozwolenie nr

Cinacalcet Aristo, 90 mg  
Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

