

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Cinacalcet Mylan, 30 mg, tabletki powlekane

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

#### Cinacalcet Mylan, 60 mg, tabletki powlekane

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

#### Cinacalcet Mylan, 90 mg, tabletki powlekane

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

#### Cinacalcet Mylan, 30 mg, tabletki powlekane

Zielona, owalna, dwuwypukła, o ściętych krawędziach tabletki powlekana, o wymiarach 10,0 mm x 6,4 mm, z wytłoczonym „M” po jednej i „CI30” po drugiej stronie tabletki.

#### Cinacalcet Mylan, 60 mg, tabletki powlekane

Zielona, owalna, dwuwypukła, o ściętych krawędziach tabletki powlekana, o wymiarach 12,5 mm x 8,0 mm, z wytłoczonym „M” po jednej i „CI60” po drugiej stronie tabletki.

#### Cinacalcet Mylan, 90 mg, tabletki powlekane

Zielona, owalna, dwuwypukła, o ściętych krawędziach tabletki powlekana, o wymiarach 14,3 mm x 9,0 mm, z wytłoczonym „M” po jednej i „CI90” po drugiej stronie tabletki.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt Cinacalcet Mylan 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 dorosłych pacjentów:

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Wtórna nadczynność przytarczyc:

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

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę cynakalcetu 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 cynakalcetu. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki cynakalcetu. Stężenie PTH należy kontrolować 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.

*Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy*

Należy mierzyć i monitorować skorygowane stężenie wapnia w surowicy. Przed podaniem pierwszej dawki cynakalcetu stężenie to powinno być równe lub większe od dolnej granicy zakresu normy (patrz punkt 4.4). Zakres normy stężenia wapnia może się różnić w zależności od metod stosowanych przez lokalne laboratorium.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki cynakalcetu. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. W przypadku gdy skorygowane 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:

**Tabela 1. Zalecenia dawek na podstawie stężeń wapnia w surowicy**

<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 występują kliniczne objawy hipokalcemii	Na podstawie oceny klinicznej w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można podawać związki wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D i (lub) modyfikować stężenie wapnia w płynie dializacyjnym.
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) i > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) lub występują kliniczne objawy hipokalcemii, pomimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy	Zmniejszyć dawkę lub odstawić cynakalcet.

<p>≤ 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) lub utrzymują się objawy hipokalcemii, a dawki witaminy D nie można zwiększyć</p>	<p>Wstrzymać podawanie 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 cynakalcetu.</p>
---	--

#### *Dzieci i młodzież*

Cinacalcet Mylan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Dla tej grupy pacjentów mogą być dostępne inne postaci farmaceutyczne.

#### Przejście z etelkalcetydu na produkt Cinacalcet Mylan

Przejście z etelkalcetydu na produkt Cinacalcet Mylan i odpowiedni okres eliminacji leku z ustroju nie zostały przebadane z udziałem pacjentów. U pacjentów, którzy przegrali przyjmowanie etelkalcetydu, nie należy rozpoczynać podawania produktu Cinacalcet Mylan co najmniej do momentu ukończenia trzech kolejnych sesji hemodializy, po których należy zmierzyć stężenie wapnia w surowicy. Przed rozpoczęciem podawania produktu Cinacalcet Mylan 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)*

Zalecaną dawką początkową produktu Cinacalcet Mylan u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę cynakalcetu 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 cynakalcetu. 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 odstawienie cynakalcetu (patrz punkt 5.1).

##### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dzieci nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy przyjmować w całości i nie należy ich rozgryzać, kruszyć lub dzielić.

Zaleca się przyjmowanie produktu Cinacalcet Mylan 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 cynakalcetem, dorosłych oraz w grupie dzieci i młodzieży, zgłaszano zagrożające 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 odstępn 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 obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). W ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania cynakalcetu lub zmiany jego dawki należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy.

Leczenia cynakalcetem nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest poniżej normy.

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

#### Niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

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

U pacjentów leczonych cynakalcetem zgłaszano przypadki wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8). Próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Dlatego należy dokładnie monitorować skorygowane stężenie wapnia w surowicy u pacjentów leczonych cynakalcetem, szczególnie u pacjentów z drgawki 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 przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem cynakalcetu nie mógł być całkowicie wykluczony. Przypadki te mogły być spowodowane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.8).

### Podawanie z innymi lekami

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

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

### Ogólne

Adynamiczna choroba kości może rozwinąć się, jeżeli stężenie PTH pozostaje długotrwale obniżone o około 1,5 raza poniżej górnej granicy normy podczas oznaczania iPTH. Jeżeli stężenie PTH spadnie poniżej zalecanego pożądanego zakresu u pacjentów leczonych cynakalcetem, 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 obniżyło 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 2- do 4-krotnego zwiększenia stężenia cynakalcetu w osoczu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha), pacjenci ci powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia cynakalcetem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

### Produkty lecznicze zmniejszające stężenie wapnia w surowicy

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

### Wpływ innych produktów leczniczych 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 cynakalcetu. Dostosowanie dawki cynakalcetu może być konieczne, jeżeli pacjent otrzymujący go rozpoczyna lub przerywa stosowanie silnego inhibitora (np. ketokonazol, itraconazol, telitromycyna, worykonazol, rytonawir) bądź induktora (np. ryfampicyna) tego enzymu.

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. 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 węglanu wapnia (pojedyncza dawka 1500 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

### Sewelamer

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

### Pantoprazol

Jednoczesne podawanie pantoprazolu (80 mg na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

### Wpływ cynakalcetu na inne produkty lecznicze

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być zmiana dawek przyjmowanych jednocześnie leków w przypadku podawania cynakalcetu wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnym dawkowaniu, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol, dezypramina, nortryptylina, klomipramina).

### Dezypramina

Jednoczesne przyjmowanie 90 mg cynakalcetu 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 dawki 50 mg cynakalcetu zwiększały AUC dekstrometorfanu w dawce 30 mg (metabolizowanego głównie przez CYP2D6) 11-krotnie u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

### Warfaryna

Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę 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). Produkt Cinacalcet Mylan należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cynacalcet jest wydzielany do mleka ludzkiego. Cynacalcet wydzielają się 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 Mylan.

### 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**

Pacjenci otrzymujący cynacalcet zgłaszali zawroty głowy i drgawki, co może mieć duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, (patrz punkt 4.4).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

#### Wtórna nadczynność przytarczyc, rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Na podstawie dostępnych danych dotyczących pacjentów otrzymujących cynacalcet 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 związane z nudnościami i wymiotami.

### 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 ( $< 1/10\ 000$ , nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie kontrolowanych badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDR	Bardzo często	Często	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego		drgawki <sup>†</sup> zawroty głowy parestezje ból głowy	
Zaburzenia serca			nasilenie niewydolności serca* <sup>†</sup> wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii* <sup>†</sup>
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zakażenie górnych dróg oddechowych dyspnoea kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności wymioty	niestrawność biegunka ból brzucha ból w górnej części brzucha zaparcia	
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 <sup>†</sup> hiperkalaemia zmniejszone stężenie testosteronu <sup>†</sup>	

\* patrz punkt opis wybranych działań niepożądanych

<sup>†</sup> patrz punkt 4.4

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcje nadwrażliwości*

W trakcie stosowania cynakalcetu po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki, nie może być określona na podstawie dostępnych danych.



### Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca

W trakcie nadzorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu go do obrotu, u pacjentów z zaburzeniami czynności serca leczonych cynakalcetem raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca. Częstość ich występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

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

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

### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cinacalcet Mylan 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, strona internetowa: <https://smz.zdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

Podawanie dializowanym pacjentom dawek do 300 mg raz na dobę nie powodowało działań niepożądanych.

Przedawkowanie cynakalcetu 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: substancje wpływające na homeostazę wapnia, substancje przeciwpriątczycowe. Kod ATC: H05BX01.

### Mechanizm działania

Receptory wykrywające wapń na powierzchni głównych komórek gruczołu przytarczycznego zapewniają podstawową regulację wydzielania PTH. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższenie wrażliwości receptora wapniowego na

wapń pozakomórkowy. Obniżenie 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  $\leq$  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%.

Obniżone 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 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 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 pierwszorzędnego 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. Pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania było zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi o  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). U pacjentów z rakiem przytarczyc średnie stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyły się z 14,1 mg/dl do 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l do 3,1 mmol/l), natomiast u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenie wapnia w surowicy krwi uległo zmniejszeniu z 12,7 mg/dl do 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l do 2,6 mmol/l). U osiemnastu (18) spośród 29 pacjentów (62%) z rakiem przytarczyc oraz u 15 z 17 pacjentów (88%) z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyły się o  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

W innym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni wzięło udział 67 dorosłych pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których na podstawie skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy  $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) ale  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l) zostały spełnione kryteria do wykonania paratyreoidektomii, ale którzy nie byli w stanie poddać się zabiegowi usunięcia przytarczyc. Cynakalcet podawany był w początkowej dawce 30 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększanej, aby utrzymać skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie. Obniżenie 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 cynakalcetu maksymalne stężenie cynakalcetu w osoczu występuje w ciągu około 2 do 6 godzin. Na podstawie porównania poszczególnych badań bezwzględną biodostępność cynakalcetu u osobników na czczo oceniono na około 20-25%. Podawanie cynakalcetu z pokarmem prowadzi do około 50-80% zwiększenia dostępności biologicznej cynakalcetu. Zwiększenie stężenia cynakalcetu w osoczu utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od zawartości tłuszczu w posiłku.

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

### Dystrybucja

Duża objętość dystrybucji (około 1000 litrów) wskazuje na znaczny stopień dystrybucji substancji. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% i w minimalnym stopniu rozmieszcza się w krwinkach czerwonych.

Po wchłonięciu stężenie cynakalcetu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania wynosi od 30 do 40 godzin. Stan równowagi

stężenia jest 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 nielineowość

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 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 cynakalcetu stężenie PTH było mierzone pod koniec okresu dawkowania.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie występują żadne klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem w farmakokinetyce cynakalcetu.

#### *Niewydolność nerek*

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

#### *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

Farmakokinetykę cynakalcetu badano u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat ze schyłkową chorobą nerek, poddawanych dializie. Po doustnym podaniu raz na dobę pojedynczej i wielokrotnych dawek cynakalcetu, stężenie cynakalcetu w osoczu (wartości  $C_{max}$  i AUC po normalizacji dawki i masy ciała) było podobne do stężenia obserwowanego u pacjentów dorosłych.

W celu określenia wpływu charakterystyki demograficznej wykonano populacyjną analizę farmakokinetyczną. Analiza ta wykazała brak znaczącego wpływu wieku, płci, rasy, powierzchni oraz masy ciała na farmakokinetykę cynakalcetu.

### Palenie tytoniu

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Cynakalcet w dawce wynoszącej 0,4 (na podstawie AUC) maksymalnej dawki 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 żadnego wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji na dawki stanowiące maksymalnie 4-krotność 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 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 cynakalcet przenika przez łożysko u królików.

Cynakalcet 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 dawki wielokrotnej w badaniach toksykologicznych i rakotwórczych prowadzonych na gryzoniach, ale nie obserwowano ich u psów i małąp 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  $K_{ATP}$  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 cynakalcetu na te drugorzędowe parametry.

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na młodych psach zaobserwowano: drżenie wywołane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy, wymioty, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie 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

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Powidon  
Krospowidon (typu A)  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromelozą  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Triacetyna  
Indygokarminy lak glinowy (E132)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **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 <oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji>**

#### Cinacalcet Mylan, 30 mg, 60 mg i 90 mg, tabletki powlekane

Blistry PVC/PVdC/Alu zawierające 28 tabletek powlekanych oraz perforowane blistry z pojedynczą dawką zawierające 28 x 1 i 30 x 1 tabletek oraz 84 x 1 tabletki.

#### Cinacalcet Mylan, 30 mg, tabletki powlekane

Butelki HDPE z zakretką z polipropylenu (PP) z zabezpieczonym wewnętrznym szczelnym zamknięciem zawierające 100 tabletek powlekanych.

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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francja

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

EU/1/15/1054/001  
EU/1/15/1054/002  
EU/1/15/1054/003  
EU/1/15/1054/004  
EU/1/15/1054/005  
EU/1/15/1054/006  
EU/1/15/1054/007  
EU/1/15/1054/008  
EU/1/15/1054/009  
EU/1/15/1054/010  
EU/1/15/1054/011  
EU/1/15/1054/012  
EU/1/15/1054/013

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopad 2015  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 wrzesień 2020

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

24 wrzesień 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.