

ANEKS 1

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medicinal product no longer authorised

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parareg 30 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

30 mg: Jasnozielone, owalne, tabletki powlekane z napisem „AMGEN” z jednej strony oraz „30” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Preparat Parareg może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne.

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, jednak lekarz powinien ściśle monitorować pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby podczas okresu zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia preparatem Parareg (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę preparatu Parareg należy zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg 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 12 godzin po podaniu preparatu Parareg. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

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

Informacje dotyczące profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego cynakalcetu przedstawiono w punkcie 5.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki preparatu Parareg. Po ustaleniu dawki podtrzymującej stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej normy, należy podjąć odpowiednie działania (patrz punkt 4.4). Dawki podawanych jednocześnie leków wiążących fosforany lub witaminy D należy odpowiednio dostosować.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u pacjentów poniżej 18 lat.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecaną dawką początkową preparatu Parareg u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę preparatu Parareg 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 jej. 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 preparatu Parareg. Po ustaleniu wielkości dawek podtrzymujących stężenie wapnia należy oznaczać co 2 lub 3 miesiące. Po osiągnięciu maksymalnej dawki preparatu Parareg należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć odstawienie preparatu Parareg (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u pacjentów poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drgawki

W trzech badaniach klinicznych z udziałem dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ang. Chronic Kidney Disease – CKD), 5% pacjentów zarówno w grupie otrzymującej preparat Parareg, jak i w grupie otrzymującej placebo, zgłaszało drgawki w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia. W badaniach tych drgawki zaobserwowano u 1,4% pacjentów leczonych preparatem Parareg oraz u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Chociaż przyczyna zgłaszanej różnicy w

częstotliwości pojawienia się drgawek jest nieznana, próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Obniżenie ciśnienia i (lub) pogorszenie niewydolności serca

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu. Przypadki te mogły być spowodowane obniżeniem stężenia wapnia w surowicy. Dane z badań klinicznych wykazały, że obniżenie ciśnienia zdarzało się u 7% pacjentów leczonych cynakalcetem i u 12% pacjentów stosujących placebo, a niewydolność serca występowała u 2% pacjentów otrzymujących cynakalcet lub placebo.

Stężenie wapnia w surowicy

Leczenia preparatem Parareg nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest poniżej normy. Ze względu na fakt, że cynakalcet obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano preparat Parareg, 4% oznaczeń stężenia wapnia w surowicy wynosiło poniżej 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). W przypadku hipokalcemii w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można zastosować środki wiążące fosforany zawierające wapń, witaminę D i (lub) zmienić stężenie wapnia w płynie dializacyjnym. Jeżeli hipokalcemia utrzymuje się, należy obniżyć dawkę lub odstawić preparat Parareg. Do objawów hipokalcemii, które mogą wystąpić, należy parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, tężyłka i drgawki.

Cynakalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek leczeni cynakalcetem mieli większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii (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.

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 preparatem Parareg, należy zmniejszyć dawkę preparatu 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 preparatem Parareg oraz o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo po 6 miesiącach leczenia. Otwarte badanie, które było kontynuacją powyższego wykazało, że u pacjentów leczonych preparatem Parareg nie następuje dalsze zmniejszanie stężenia testosteronu ani wolnego, ani całkowitego w ciągu 3 lat trwania badania. Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu jest nieznane.

Niewydolność 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), lekarze powinni uważnie obserwować tych pacjentów podczas leczenia preparatem Parareg (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Interakcje

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania preparatu Parareg i silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) CYP1A2. Konieczne może być dostosowanie dawki preparatu Parareg (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność stosując preparat Parareg wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, indywidualnie dawkowanych, które są metabolizowane głównie przez CYP2D6. Konieczne może być dostosowanie dawki tych leków (patrz punkt 4.5).

U palaczy tytoniu stężenie cynakalcetu w osoczu może być mniejsze ze względu na zjawisko indukcji metabolizmu z udziałem CYP1A2. Jeżeli pacjent przyjmujący cynakalcet zacznie palić lub rzuci palenie, może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu 200 mg 2 razy na dobę, silnego inhibitora CYP3A4, wywołało około 2-krotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki preparatu Parareg 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 (patrz punkt 4.4).

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. W wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% wyższy 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 leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być zmiana dawek przyjmowanych jednocześnie leków w przypadku podawania preparatu Parareg wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnym dawkowaniu, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol podawany w niewydolności serca, dezypramina, nortryptylina, klomipramina) – patrz punkt 4.4.

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) podniosło narażenie na dezypraminę u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

Warfaryna: Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII).

Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

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

4.6 Ciąża i laktacja

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

Nie wiadomo, czy cynakalcet jest wydzielany do mleka ludzkiego. Cynakalcet wydziela 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 preparatu Parareg.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Wtórna nadczynność przytarczyc

Przedstawione dane z badań kontrolowanych dotyczą 656 pacjentów, którzy leczeni byli preparatem Parareg oraz 470 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez maksymalnie 6 miesięcy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, występujące odpowiednio u 31% pacjentów leczonych preparatem Parareg i 19% pacjentów przyjmujących placebo oraz u 27% pacjentów leczonych preparatem Parareg oraz 15% pacjentów przyjmujących placebo. Nudności i wymioty były łagodne lub umiarkowanie dokuczliwe oraz miały charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami (1% w grupie placebo, 5% w grupie leczonej cynakalcetem) i wymiotami (<1% w grupie placebo; 4% w grupie leczonej cynakalcetem).

Poniżej wymieniono działania niepożądane z podziałem na bardzo częste (> 1/10), częste (> 1/100, <1/10), niezbyt częste (> 1/1 000, < 1/100), rzadkie (> 1/10 000, < 1/1 000) i bardzo rzadkie (< 1/10 000). Zdefiniowano je jako zdarzenia niepożądane, których wystąpienie można przypisać stosowaniu cynakalcetu na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego oraz, które występowały w ilości przeważającej w odniesieniu do grupy placebo w badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, parestezje

Niezbyt często: drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Niezbyt często: niestrawność, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie

Badania diagnostyczne

Często: hipokalcemia (patrz punkt 4.4), zmniejszenie stężenia testosteronu (patrz punkt 4.4)

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Profil bezpieczeństwa preparatu Parareg w tych grupach pacjentów jest na ogół podobny do profilu obserwowanego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w tych grupach pacjentów były nudności i wymioty.

Doświadczenie z badań post-marketingowych

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu.

4.9 Przedawkowanie

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

Przedawkowanie preparatu Parareg 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: środki 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 obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na

wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu. Niedługo po podaniu, stężenie PTH zaczyna zmniejszać się aż do osiągnięcia najmniejszej wartości od około 2 do 6 godzin po podaniu, przy stężeniu $C_{\max}$ cynakalcetu. Następnie wraz ze zmniejszającym się stężeniem cynakalcetu, stężenie PTH zwiększa się aż do 12 godzin po podaniu, po czym supresja wydzielania PTH utrzymuje się na mniej więcej stałym poziomie do końca przerwy między dawkami preparatu podawanymi raz na dobę. Stężenia PTH w badaniach klinicznych preparatu Parareg były mierzone pod koniec przerwy między dawkami.

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 opieką, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, ilorazu Ca x P oraz stężenia wapnia i fosforu. Wyniki te były zgodne we wszystkich 3 badaniach. W każdym badaniu pierwszy wzorcowy punkt końcowy (ilość pacjentów z iPTH ≤ 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 iloraz Ca x P utrzymywały się przez 12 miesięcy leczenia. Cynakalcet zmniejszał stężenie iPTH i iloraz 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 12-miesięcznych badań klinicznych oszacowania Kaplan-Meiera dla złamań kości i wycięcia przytarczyc 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 co 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 (lub) diurezą resztkową.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu preparatu Parareg 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 preparatu Parareg 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.

Po wchłonięciu stężenie cynakalcetu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania wynosi 30 - 40 godzin. Stan równowagi stężenia leku występuje w ciągu 7 dni z minimalną akumulacją. Wartości AUC i C_{max} cynakalcetu rosną w przybliżeniu liniowo w zakresie dawek od 30 do 180 mg raz na dobę. W dawkach przekraczających 200 mg zdolność wchłaniania uległa wysyceniu, prawdopodobnie z powodu słabej rozpuszczalności. Farmakokinetyka cynakalcetu nie zmienia się w czasie. Objętość dystrybucji jest duża (około 1000 litrów), co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji preparatu. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% oraz w minimalnym stopniu rozmieszcza się w krwinkach czerwonych.

Cynakalcet jest metabolizowany przez liczne enzymy, głównie przez CYP3A4 i CYP1A2 (udział CYP1A2 nie został opisany klinicznie). Podstawowe 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.

Po podaniu zdrowym ochotnikom znakowanej izotopowo dawki 75 mg, cynakalcet ulegał szybkiemu wchłanianiu i był w znacznym stopniu metabolizowany w 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.

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 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 wyższa u pacjentów z łagodną niewydolnością oraz około 4 razy wyższa 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 niższy 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 nie została zbadana u pacjentów w wieku < 18 lat.

Palenie tytoniu: Klirens cynakalcetu u palaczy jest wyższy 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 wyższa (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 nerek 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 ograniczający 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 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 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana żelatynizowana

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krospowidon
Stearynian magnezu
Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu

Otoczka tabletki

Wosk Carnauba
Opadry II zielony: (Laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171),
trioctan glicerolu, FD&C niebieski (E132), żelaza tlenek żółty (E172)
Opadry przezroczysty: (Hypromeloza, makrogol)
Opacode czarny, atrament: Politura szelakowa (szelak), żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata.
Butelka: 4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aclar/PVC/PVAc/aluminium zawierający 14 tabletek. Opakowania z 1 blistrem (14 tabletek), 2 blistrami (28 tabletek), 6 blistrami (84 tabletki) w kartonie.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) ze środkiem wysuszającym i spiralą poliestrową oraz zabezpieczającą przed dostępem dzieci polipropylenową zakrętką z uszczelką indukcyjną, zapakowana w karton. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

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

EU/1/04/293/001-003
EU/1/04/293/004

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

22 października 2004

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parareg 60 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

60 mg: Jasnozielone, owalne, tabletki powlekane z napisem „AMGEN” z jednej strony oraz „60” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Preparat Parareg może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne.

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, jednak lekarz powinien ściśle monitorować pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby podczas okresu zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia preparatem Parareg (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę preparatu Parareg należy zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg 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 12 godzin po podaniu preparatu Parareg. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

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

Informacje dotyczące profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego cynakalcetu przedstawiono w punkcie 5.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki preparatu Parareg. Po ustaleniu dawki podtrzymującej stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej normy, należy podjąć odpowiednie działania (patrz punkt 4.4). Dawki podawanych jednocześnie leków wiążących fosforany lub witaminy D należy odpowiednio dostosować.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u pacjentów poniżej 18 lat.

Rak przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecaną dawką początkową preparatu Parareg u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę preparatu Parareg 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 jej. 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 preparatu Parareg. Po ustaleniu wielkości dawek podtrzymujących stężenie wapnia należy oznaczać co 2 lub 3 miesiące. Po osiągnięciu maksymalnej dawki preparatu Parareg należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć odstawienie preparatu Parareg (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u pacjentów poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drgawki

W trzech badaniach klinicznych z udziałem dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ang. Chronic Kidney Disease – CKD), 5% pacjentów zarówno w grupie otrzymującej preparat Parareg, jak i w grupie otrzymującej placebo, zgłaszało drgawki w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia. W badaniach tych drgawki zaobserwowano u 1,4% pacjentów leczonych preparatem Parareg oraz u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Chociaż przyczyna zgłaszanej różnicy w

częstotliwości pojawienia się drgawek jest nieznana, próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Obniżenie ciśnienia i (lub) pogorszenie niewydolności serca

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu. Przypadki te mogły być spowodowane obniżeniem stężenia wapnia w surowicy. Dane z badań klinicznych wykazały, że obniżenie ciśnienia zdarzało się u 7% pacjentów leczonych cynakalcetem i u 12% pacjentów stosujących placebo, a niewydolność serca występowała u 2% pacjentów otrzymujących cynakalcet lub placebo

Stężenie wapnia w surowicy

Leczenia preparatem Parareg nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest poniżej normy. Ze względu na fakt, że cynakalcet obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano preparat Parareg, 4% oznaczeń stężenia wapnia w surowicy wynosiło poniżej 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). W przypadku hipokalcemii w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można zastosować środki wiążące fosforany zawierające wapń, witaminę D i (lub) zmienić stężenie wapnia w płynie dializacyjnym. Jeżeli hipokalcemia utrzymuje się, należy obniżyć dawkę lub odstawić preparat Parareg. Do objawów hipokalcemii, które mogą wystąpić, należy parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, tężyżka i drgawki.

Cynakalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek leczeni cynakalcetem mieli większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii (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.

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 preparatem Parareg, należy zmniejszyć dawkę preparatu 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 preparatem Parareg oraz o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo po 6 miesiącach leczenia. Otwarte badanie, które było kontynuacją powyższego wykazało, że u pacjentów leczonych preparatem Parareg nie następuje dalsze zmniejszanie stężenia testosteronu ani wolnego, ani całkowitego w ciągu 3 lat trwania badania. Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu jest nieznane.

Niewydolność 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), lekarze powinni uważnie obserwować tych pacjentów podczas leczenia preparatem Parareg (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Interakcje

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania preparatu Parareg i silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) CYP1A2. Konieczne może być dostosowanie dawki preparatu Parareg (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność stosując preparat Parareg wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, indywidualnie dawkowanych, które są metabolizowane głównie przez CYP2D6. Konieczne może być dostosowanie dawki tych leków (patrz punkt 4.5).

U palaczy tytoniu stężenie cynakalcetu w osoczu może być mniejsze ze względu na zjawisko indukcji metabolizmu z udziałem CYP1A2. Jeżeli pacjent przyjmujący cynakalcet zacznie palić lub rzuci palenie, może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu 200 mg 2 razy na dobę, silnego inhibitora CYP3A4, wywołało około 2-krotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki preparatu Parareg 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 (patrz punkt 4.4).

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. W wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% wyższy 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 leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być zmiana dawek przyjmowanych jednocześnie leków w przypadku podawania preparatu Parareg wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnym dawkowaniu, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol podawany w niewydolności serca, dezypramina, nortryptylina, klomipramina) – patrz punkt 4.4.

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) podniosło narażenie na dezypraminę u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

Warfaryna: Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII).

Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

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

4.6 Ciąża i laktacja

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

Nie wiadomo, czy cynakalcet jest wydzielany do mleka ludzkiego. Cynakalcet wydziela 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 preparatu Parareg.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Wtórna nadczynność przytarczyc

Przedstawione dane z badań kontrolowanych dotyczą 656 pacjentów, którzy leczeni byli preparatem Parareg oraz 470 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez maksymalnie 6 miesięcy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, występujące odpowiednio u 31% pacjentów leczonych preparatem Parareg i 19% pacjentów przyjmujących placebo oraz u 27% pacjentów leczonych preparatem Parareg oraz 15% pacjentów przyjmujących placebo. Nudności i wymioty były łagodnie lub umiarkowanie dokuczliwe oraz miały charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami (1% w grupie placebo, 5% w grupie leczonej cynakalcetem) i wymiotami (<1% w grupie placebo; 4% w grupie leczonej cynakalcetem).

Poniżej wymieniono działania niepożądane z podziałem na bardzo częste (> 1/10), częste (> 1/100, <1/10), niezbyt częste (> 1/1 000, < 1/100), rzadkie (> 1/10 000, < 1/1 000) i bardzo rzadkie (< 1/10 000). Zdefiniowano je jako zdarzenia niepożądane, których wystąpienie można przypisać stosowaniu cynakalcetu na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego oraz, które występowały w ilości przeważającej w odniesieniu do grupy placebo w badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, parestezje

Niezbyt często: drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Niezbyt często: niestrawność, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie

Badania diagnostyczne

Często: hipokalcemia (patrz punkt 4.4), zmniejszenie stężenia testosteronu (patrz punkt 4.4)

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Profil bezpieczeństwa preparatu Parareg w tych grupach pacjentów jest na ogół podobny do profilu obserwowanego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w tych grupach pacjentów były nudności i wymioty.

Doświadczenie z badań post-marketingowych

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu.

4.9 Przedawkowanie

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

Przedawkowanie preparatu Parareg 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: środki 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 obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na

wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu. Niedługo po podaniu, stężenie PTH zaczyna zmniejszać się aż do osiągnięcia najmniejszej wartości od około 2 do 6 godzin po podaniu, przy stężeniu $C_{\max}$ cynakalcetu. Następnie wraz ze zmniejszającym się stężeniem cynakalcetu, stężenie PTH zwiększa się aż do 12 godzin po podaniu, po czym supresja wydzielania PTH utrzymuje się na mniej więcej stałym poziomie do końca przerwy między dawkami preparatu podawanymi raz na dobę. Stężenia PTH w badaniach klinicznych preparatu Parareg były mierzone pod koniec przerwy między dawkami.

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 opieką, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, ilorazu Ca x P oraz stężenia wapnia i fosforu. Wyniki te były zgodne we wszystkich 3 badaniach. W każdym badaniu pierwszy wzorcowy punkt końcowy (ilość pacjentów z iPTH ≤ 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 iloraz Ca x P utrzymywały się przez 12 miesięcy leczenia. Cynakalcet zmniejszał stężenie iPTH i iloraz 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 12-miesięcznych badań klinicznych oszacowania Kaplan-Meiera dla złamań kości i wycięcia przytarczyc 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 co 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. Może być to spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

W kluczowym badaniu 46 pacjentów (29 z rakiem przytarczyc i 17 z pierwotną nadczynnością przytarczyc), u których istniały przeciwwskazania do operacji usunięcia przytarczyc lub operacja

zakończyła się niepowodzeniem, przyjmowało cynakalcet przez okres do 3 lat (średnio przez 328 dni w przypadku pacjentów z rakiem przytarczyc i średnio 347 dni w przypadku pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc). Cynakalcet podawano w dawkach w zakresie od 30 mg dwa razy na dobę do 90 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania było zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacjentów z rakiem przytarczyc średnie stężenia wapnia w surowicy krwi 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 uległo zmniejszeniu z 12,7 mg/dl do 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l do 2,6 mmol/l). U 18 spośród 29 pacjentów (62%) z rakiem przytarczyc oraz u 15 z 17 pacjentów (88%) z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyło się o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu preparatu Parareg 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 preparatu Parareg 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.

Po wchłonięciu stężenie cynakalcetu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania wynosi 30 - 40 godzin. Stan równowagi stężenia leku występuje w ciągu 7 dni z minimalną akumulacją. Wartości AUC i C_{max} cynakalcetu rosną w przybliżeniu liniowo w zakresie dawek od 30 do 180 mg raz na dobę. W dawkach przekraczających 200 mg zdolność wchłaniania ulegał wysyceniu, prawdopodobnie z powodu słabej rozpuszczalności. Farmakokinetyka cynakalcetu nie zmienia się w czasie. Objętość dystrybucji jest duża (około 1000 litrów), co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji preparatu. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% oraz w minimalnym stopniu rozmieszcza się w krwinkach czerwonych.

Cynakalcet jest metabolizowany przez liczne enzymy, głównie przez CYP3A4 i CYP1A2 (udział CYP1A2 nie został opisany klinicznie). Podstawowe 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.

Po podaniu zdrowym ochotnikom znakowanej izotopowo dawki 75 mg, cynakalcet ulegał szybkiemu wchłanianiu i był w znacznym stopniu metabolizowany w 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.

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 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 wyższa u pacjentów z łagodną niewydolnością oraz około 4 razy wyższa 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 niższy 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 nie została zbadana u pacjentów w wieku < 18 lat.

Palenie tytoniu: Klirens cynakalcetu u palaczy jest wyższy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent czuci 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. Nie teratogenna dawka u szczurów była 4,4 raza wyższa (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 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 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krospowidon
Stearynian magnezu

Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu

Otoczka tabletki

Wosk Carnauba

Opadry II zielony: (Laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), trioctan glicerolu, FD&C niebieski (E132), żelaza tlenek żółty (E172)

Opadry przezroczysty: (Hypromeloza, makrogol)

Opacode czarny, atrament: Politura szelakowa (szelak), żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata.

Butelka: 4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aclar/PVC/PVAc/aluminium zawierający 14 tabletek. Opakowania z 1 blistrem (14 tabletek), 2 blisterami (28 tabletek), 6 blisterami (84 tabletki) w kartonie.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) ze środkiem wysuszającym i spiralą poliestrową oraz zabezpieczającą przed dostępem dzieci polipropylenową zakrętką z uszczelką indukcyjną, zapakowana w karton. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dompé Biotech S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

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

EU/1/04/293/005-007

EU/1/04/293/008

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

22 października 2004

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parareg 90 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

90 mg: Jasnozielone, owalne, tabletki powlekane z napisem „AMGEN” z jednej strony oraz „90” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Preparat Parareg może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne.

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, jednak lekarz powinien ściśle monitorować pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby podczas okresu zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia preparatem Parareg (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę preparatu Parareg należy zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg 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 12 godzin po podaniu preparatu Parareg. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

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

Informacje dotyczące profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego cynakalcetu przedstawiono w punkcie 5.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki preparatu Parareg. Po ustaleniu dawki podtrzymującej stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej normy, należy podjąć odpowiednie działania (patrz punkt 4.4). Dawki podawanych jednocześnie leków wiążących fosforany lub witaminy D należy odpowiednio dostosować.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u pacjentów poniżej 18 lat.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecaną dawką początkową preparatu Parareg u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę preparatu Parareg 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 jej. 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 preparatu Parareg. Po ustaleniu wielkości dawek podtrzymujących stężenie wapnia należy oznaczać co 2 lub 3 miesiące. Po osiągnięciu maksymalnej dawki preparatu Parareg należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć odstawienie preparatu Parareg (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u pacjentów poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drgawki

W trzech badaniach klinicznych z udziałem dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ang. Chronic Kidney Disease – CKD), 5% pacjentów zarówno w grupie otrzymującej preparat Parareg, jak i w grupie otrzymującej placebo, zgłaszało drgawki w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia. W badaniach tych drgawki zaobserwowano u 1,4% pacjentów leczonych preparatem Parareg oraz u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Chociaż przyczyna zgłaszanej różnicy w

częstotliwości pojawienia się drgawek jest nieznana, próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Obniżenie ciśnienia i (lub) pogorszenie niewydolności serca

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu. Przypadki te mogły być spowodowane obniżeniem stężenia wapnia w surowicy. Dane z badań klinicznych wykazały, że obniżenie ciśnienia zdarzało się u 7% pacjentów leczonych cynakalcetem i u 12% pacjentów stosujących placebo, a niewydolność serca występowała u 2% pacjentów otrzymujących cynakalcet lub placebo

Stężenie wapnia w surowicy

Leczenia preparatem Parareg nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest poniżej normy. Ze względu na fakt, że cynakalcet obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano preparat Parareg, 4% oznaczeń stężenia wapnia w surowicy wynosiło poniżej 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). W przypadku hipokalcemii w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można zastosować środki wiążące fosforany zawierające wapń, witaminę D i (lub) zmienić stężenie wapnia w płynie dializacyjnym. Jeżeli hipokalcemia utrzymuje się, należy obniżyć dawkę lub odstawić preparat Parareg. Do objawów hipokalcemii, które mogą wystąpić, należy parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, tężyżka i drgawki.

Cynakalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek leczeni cynakalcetem mieli większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii (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.

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 preparatem Parareg, należy zmniejszyć dawkę preparatu 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 preparatem Parareg oraz o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo po 6 miesiącach leczenia. Otwarte badanie, które było kontynuacją powyższego wykazało, że u pacjentów leczonych preparatem Parareg nie następuje dalsze zmniejszanie stężenia testosteronu ani wolnego, ani całkowitego w ciągu 3 lat trwania badania. Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu jest nieznane.

Niewydolność 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), lekarze powinni uważnie obserwować tych pacjentów podczas leczenia preparatem Parareg (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Interakcje

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania preparatu Parareg i silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) CYP1A2. Konieczne może być dostosowanie dawki preparatu Parareg (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność stosując preparat Parareg wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, indywidualnie dawkowanych, które są metabolizowane głównie przez CYP2D6. Konieczne może być dostosowanie dawki tych leków (patrz punkt 4.5).

U palaczy tytoniu stężenie cynakalcetu w osoczu może być mniejsze ze względu na zjawisko indukcji metabolizmu z udziałem CYP1A2. Jeżeli pacjent przyjmujący cynakalcet zacznie palić lub rzuci palenie, może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu 200 mg 2 razy na dobę, silnego inhibitora CYP3A4, wywołało około 2-krotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki preparatu Parareg 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 (patrz punkt 4.4).

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. W wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% wyższy 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 leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być zmiana dawek przyjmowanych jednocześnie leków w przypadku podawania preparatu Parareg wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnym dawkowaniu, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol podawany w niewydolności serca, dezypramina, nortryptylina, klomipramina) – patrz punkt 4.4.

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) podniosło narażenie na dezypraminę u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

Warfaryna: Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII).

Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

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

4.6 Ciąża i laktacja

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

Nie wiadomo, czy cynakalcet jest wydzielany do mleka ludzkiego. Cynakalcet wydziela 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 preparatu Parareg.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Wtórna nadczynność przytarczyc

Przedstawione dane z badań kontrolowanych dotyczą 656 pacjentów, którzy leczeni byli preparatem Parareg oraz 470 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez maksymalnie 6 miesięcy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, występujące odpowiednio u 31% pacjentów leczonych preparatem Parareg i 19% pacjentów przyjmujących placebo oraz u 27% pacjentów leczonych preparatem Parareg oraz 15% pacjentów przyjmujących placebo. Nudności i wymioty były łagodne lub umiarkowanie dokuczliwe oraz miały charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami (1% w grupie placebo, 5% w grupie lezonej cynakalcetem) i wymiotami (<1% w grupie placebo; 4% w grupie lezonej cynakalcetem).

Poniżej wymieniono działania niepożądane z podziałem na bardzo częste (> 1/10), częste (> 1/100, <1/10), niezbyt częste (> 1/1 000, < 1/100), rzadkie (> 1/10 000, < 1/1 000) i bardzo rzadkie (< 1/10 000). Zdefiniowano je jako zdarzenia niepożądane, których wystąpienie można przypisać stosowaniu cynakalcetu na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego oraz, które występowały w ilości przeważającej w odniesieniu do grupy placebo w badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, parestezje

Niezbyt często: drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Niezbyt często: niestrawność, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie

Badania diagnostyczne

Często: hipokalcemia (patrz punkt 4.4), zmniejszenie stężenia testosteronu (patrz punkt 4.4)

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Profil bezpieczeństwa preparatu Parareg w tych grupach pacjentów jest na ogół podobny do profilu obserwowanego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w tych grupach pacjentów były nudności i wymioty.

Doświadczenie z badań post-marketingowych

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu.

4.9 Przedawkowanie

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

Przedawkowanie preparatu Parareg 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: środki 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 obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na

wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu. Niedługo po podaniu, stężenie PTH zaczyna zmniejszać się aż do osiągnięcia najmniejszej wartości od około 2 do 6 godzin po podaniu, przy stężeniu $C_{\max}$ cynakalcetu. Następnie wraz ze zmniejszającym się stężeniem cynakalcetu, stężenie PTH zwiększa się aż do 12 godzin po podaniu, po czym supresja wydzielania PTH utrzymuje się na mniej więcej stałym poziomie do końca przerwy między dawkami preparatu podawanymi raz na dobę. Stężenia PTH w badaniach klinicznych preparatu Parareg były mierzone pod koniec przerwy między dawkami.

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 opieką, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, ilorazu Ca x P oraz stężenia wapnia i fosforu. Wyniki te były zgodne we wszystkich 3 badaniach. W każdym badaniu pierwszy wzorcowy punkt końcowy (ilość pacjentów z iPTH ≤ 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 iloraz Ca x P utrzymywały się przez 12 miesięcy leczenia. Cynakalcet zmniejszał stężenie iPTH i iloraz 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 12-miesięcznych badań klinicznych oszacowania Kaplan-Meiera dla złamań kości i wycięcia przytarczyc 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 co 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.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu preparatu Parareg 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 preparatu Parareg 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.

Po wchłonięciu stężenie cynakalcetu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania wynosi 30 - 40 godzin. Stan równowagi stężenia leku występuje w ciągu 7 dni z minimalną akumulacją. Wartości AUC i C_{max} cynakalcetu rosną w przybliżeniu liniowo w zakresie dawek od 30 do 180 mg raz na dobę. W dawkach przekraczających 200 mg zdolność wchłaniania uległa wysyceniu, prawdopodobnie z powodu słabej rozpuszczalności. Farmakokinetyka cynakalcetu nie zmienia się w czasie. Objętość dystrybucji jest duża (około 1000 litrów), co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji preparatu. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% oraz w minimalnym stopniu rozmieszcza się w krwinkach czerwonych.

Cynakalcet jest metabolizowany przez liczne enzymy, głównie przez CYP3A4 i CYP1A2 (udział CYP1A2 nie został opisany klinicznie). Podstawowe 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.

Po podaniu zdrowym ochotnikom znakowanej izotopowo dawki 75 mg, cynakalcet ulegał szybkiemu wchłanianiu i był w znacznym stopniu metabolizowany w 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.

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 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 wyższa u pacjentów z łagodną niewydolnością oraz około 4 razy wyższa 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 niższy 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 nie została zbadana u pacjentów w wieku < 18 lat.

Palenie tytoniu: Klirens cynakalcetu u palaczy jest wyższy 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 wyższa (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 nerek 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 ograniczający 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 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 IC₅₀ dla przenośników serotoniny i kanałów K_{ATP} były odpowiednio 7-krotnie i 12-krotnie większe niż EC₅₀ 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana żelatynizowana

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krospowidon
Stearynian magnezu
Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu

Otoczka tabletki

Wosk Carnauba
Opadry II zielony: (Laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171),
trioctan glicerolu, FD&C niebieski (E132), żelaza tlenek żółty (E172)
Opadry przezroczysty: (Hypromeloza, makrogol)
Opacode czarny, atrament: Politura szelakowa (szelak), żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata.
Butelka: 4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aclar/PVC/PVAc/aluminium zawierający 14 tabletek. Opakowania z 1 blistrem (14 tabletek), 2 blisterami (28 tabletek), 6 blisterami (84 tabletki) w kartonie.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) ze środkiem wysuszającym i spiralą poliestrową oraz zabezpieczającą przed dostępem dzieci polipropylenową zakrętką z uszczelką indukcyjną, zapakowana w karton. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

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

EU/1/04/293/009-011
EU/1/04/293/012

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

22 października 2004

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.eu.int/>.

Medicinal product no longer authorised

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii opisany w wersji 3, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wyszczególnionych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zgodnie z pierwszą wersją 9 listopada 2007 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz we wszelkich kolejnych uaktualnieniach Planu Zarządzania Ryzykiem zatwierdzonych przez komitet CHMP.

Zgodnie z Wytycznymi komitetu CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) należy przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem.

Ponadto, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć:

- w przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą wpływać na obecną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii lub na działania mające na celu minimalizację ryzyka
- w ciągu 60 dni od uzyskania ważnych osiągnięć dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka
- na żądanie Europejskiej agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 30 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/001-003

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parareg 30 mg tabletki
Cynakalcet

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé Biotec S.p.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 30 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/004

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 30 mg Tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Przed użyciem należy przeczytać załączoną ulotkę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/004

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 60 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/005-007

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parareg 60 mg tabletki
Cynakalcet

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé Biotec S.p.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 60 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/008

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 60 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/008

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 90 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Należy z

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/009-011

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parareg 90 mg tabletki
Cynakalcet

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé Biotec S.p.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 90 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/012

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Parareg 90 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/293/012

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Parareg 30 mg tabletki powlekane
Parareg 60 mg tabletki powlekane
Parareg 90 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.

Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Parareg i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Parareg
3. Jak stosować lek Parareg
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Parareg
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PARAREG I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Mechanizm działania leku Parareg polega na kontroli stężeń hormonu przytarczyc (PTH), wapnia i fosforu w organizmie. Stosuje się go w chorobach wywołanych zaburzeniami gruczołów przytarczycznych (przytarczyc). Przytarczycy to cztery małe gruczoły znajdujące się w obrębie szyi w pobliżu tarczycy. Wytwarzają one hormon zwany parathormonem (PTH).

Lek Parareg stosowany jest:

- w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dializowanych pacjentów z chorobami nerek.
- w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia wapnia we krwi (hiperkalcemia) u pacjentów z rakiem przytarczyc.
- w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia wapnia we krwi (hiperkalcemia) u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których po operacji usunięcia przytarczyc nadal stwierdza się zwiększone stężenie wapnia lub, u których nie jest możliwe wykonanie operacji usunięcia przytarczyc.

W pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc gruczoły przytarczyczne wytwarzają nadmierne ilości PTH. W wyniku tego może dojść do utraty wapnia w kościach, co może spowodować bóle kostne i złamania kości, zaburzenia w naczyniach krwionośnych i sercowych, rozwój kamicy nerkowej, zaburzenia psychiczne i śpiączkę.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU PARAREG

Kiedy nie stosować leku Parareg:

- **NIE** stosować leku Parareg, jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na cynakalcet lub którykolwiek z pozostałych składników leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Parareg

Przed zastosowaniem leku Parareg, należy poinformować lekarza o aktualnych i kiedykolwiek przebytych chorobach, w tym o:

- **drgawkach**. Ryzyko wystąpienia drgawek jest większe u osób, u których wystąpiły one wcześniej.
- **zaburzeniach czynności wątroby**.

Podczas leczenia lekiem Parareg, należy poinformować lekarza o:

- rozpoczęciu lub rzuceniu palenia papierosów, gdyż może to mieć wpływ na działanie leku Parareg.

Stosowanie leku Parareg z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Należy poinformować lekarza, jeżeli przyjmuje się poniższe leki:

Na skuteczność działania leku Parareg mogą wpływać:

- leki stosowane w infekcjach **skóry i zakażeniach grzybiczych** (ketokonazol, itraconazol, worikonazol);
- antybiotyki stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych** (telitromycyna, ryfampicyna);
- leki stosowane w zakażeniach **HIV** i w AIDS (rytonawir).

Parareg może wpływać na skuteczność działania:

- leków stosowanych w **depresji** (amitryptylina, dezipramina, nortryptylina, klomipramina i fluwoksamina);
- leków stosowanych w **zaburzeniach rytmu serca** (flekainid i propafenon);
- leków stosowanych w **nadciśnieniu tętniczym** (metoprolol podawany w przypadku niewydolności serca);
- antybiotyków stosowanych w leczeniu **zakażeń bakteryjnych** (ciprofloksacyna).

Stosowanie leku Parareg z jedzeniem i piciem

Lek Parareg należy przyjmować podczas lub niedługo po posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Należy zawsze poinformować lekarza prowadzącego o ciąży lub planach zajścia w ciążę. Lek Parareg nie był testowany u kobiet w ciąży. W przypadku ciąży lekarz może zdecydować o zmianie leczenia, ponieważ lek Parareg może uszkodzić płód.

Nie wiadomo, czy Parareg przenika do ludzkiego mleka. Lekarz prowadzący przedyskutuje z pacjentką zaprzestanie karmienia piersią, bądź przerwanie leczenia lekiem Parareg.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Parareg nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednak zaleca się poczekać i obserwować jak pacjent czuje się po zażyciu leku a przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

Jeśli występuje nietolerancja na cukry

Jeżeli pacjent nie toleruje niektórych cukrów, należy skonsultować się z lekarzem przed zażyciem tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK PARAREG

Leku Parareg nie wolno stosować u dzieci poniżej 18 lat.

Należy zawsze stosować lek Parareg ściśle według wskazań lekarza. W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz dobierze dawkę leku Parareg, jaką trzeba zażywać.

Lek Parareg należy przyjmować doustnie, podczas lub niedługo po posiłku. Tabletki przyjmuje się w całości i nie wolno ich dzielić.

Lekarz będzie regularnie pobierał próbki krwi, aby sprawdzić jak postępuje leczenie i w miarę potrzeby dostosuje dawkę.

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc

Zwykle stosowaną dawką początkową leku Parareg jest 30 mg (jedna tabletka) raz na dobę.

Leczenie raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc

Zwykle stosowaną dawką początkową leku Parareg jest 30 mg (jedna tabletka) dwa razy na dobę.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Parareg:

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Parareg, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zażycia leku Parareg:

Nie należy przyjmować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętych dawek.

Jeżeli dawka leku Parareg zostanie pominięta, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Parareg może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane bardzo częste (obserwowane u więcej niż 1 na 10 osób przyjmujących lek Parareg):

- nudności i wymioty; zazwyczaj mają charakter łagodny i nie utrzymują się długo.

Działania niepożądane częste (obserwowane u więcej niż 1 na 100 osób przyjmujących lek Parareg):

- zawroty głowy
- uczucie drętwienia lub mrowienia (parestezje)
- utrata apetytu (jadłowstręt)
- bóle mięśni
- osłabienie
- wysypka
- obniżenie stężenia testosteronu

Działania niepożądane niezbyt częste (obserwowane u więcej niż 1 na 1000 osób przyjmujących lek Parareg):

- drgawki
- niestrawność
- biegunka
- reakcje uczuleniowe (nadwrażliwość)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Jeśli pacjent zacznie odczuwać drętwienie lub mrowienie okolicy ust, bóle łań, skurcze mięśni, bądź drgawki, **należy natychmiast powiadomić lekarza**. Mogą to być objawy zbyt małego stężenia wapnia (hipokalcemia).

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących lek Parareg dochodziło do pogorszenia niewydolności serca. U bardzo małej grupy tych pacjentów obserwowano również obniżenie ciśnienia krwi. Ponieważ powyższe przypadki obserwowano bardzo rzadko, nie wiadomo czy są one związane z lekiem Parareg, czy nie są z nim związane.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PARAREG

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować leku Parareg po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym oraz na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca. (lub) Nie stosować leku Parareg po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na butelce. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Parareg

Substancją czynną jest cynakalcet. Każda tabletkę powlekana zawiera 30 mg, 60 mg lub 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

Pozostałe składniki to:

- Żelatynizowana skrobia kukurydziana
- Celuloza mikrokrystaliczna
- Powidon
- Krospowidon

- Stearynian magnezu
- Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu.

Składniki otoczki:

- Wosk Carnauba
- Opadry zielony (zawierający laktozę jednowodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), trioctan glicerolu, FD&C niebieski (E132), żelaza tlenek żółty (E172))
- Opadry przezroczysty (zawierający hypromelozę, makrogol)

Atrament zawiera: politurę szelakową, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Parareg i co zawiera opakowanie

Parareg ma postać jasnozielonych powlekanych tabletek. Są one owalne, z nadrukiem „30”, „60” lub „90” z jednej strony oraz „Amgen” z drugiej.

Lek Parareg jest dostępny w blisterach zawierających tabletki powlekane 30 mg, 60 mg lub 90 mg. Jeden blister zawiera 14, 28 lub 84 tabletki i jest zapakowany w pudełko kartonowe.

Lek Parareg jest dostępny w butelkach zawierających tabletki powlekane 30 mg, 60 mg lub 90 mg, zapakowanych w pudełko kartonowe. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Wytwórca:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Podmiot odpowiedzialny:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekowych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.