

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

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

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Cinacalcet Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Pierwotna i wtórna nadczynność przytarczyc

W pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc gruczoły przytarczyczne wytwarzają nadmierne ilości hormonu przytarczyc – parathormonu (PTH- parathyroid hormone). „Pierwotna” oznacza, że nadczynność nie jest wywołwana żadnymi innymi czynnikami, natomiast „wtórna” oznacza, że nadczynność jest spowodowana innymi czynnikami, np. chorobą nerek. Zarówno w wyniku pierwotnej, jak i wtórnej nadczynności przytarczyc może dojść do utraty wapnia w kościach, co może spowodować bóle kostne i złamania kości, zaburzenia w naczyniach krwionośnych i sercowych, kamicy nerkową, zaburzenia psychiczne i śpiączkę.

Wyniki badań potwierdzają zwiększoną częstość występowania wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (78% pacjentów w dużym badaniu) wspierając aktualne wytyczne, aby kontynuować leczenie, które powinno być wdrożone we wczesnym stadium. Nieleczona wtórna nadczynność przytarczyc postępuje w czasie. W Europie i Stanach Zjednoczonych pierwotna nadczynność przytarczyc jest uważana za trzecią co do częstości występowania chorobą endokrynologiczną.

Rak przytarczyc

Rak przytarczyc jest rzadką chorobą stanowiącą 0,1-5% wszystkich przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc. Choroba w większości przypadków występuje u osób w wieku około 50 lat. Objawy kliniczne obejmują często powikłania nerkowe i układu kostnego.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Cinacalcet jest lekiem kalcymimetycznym, który imituje działanie wapnia w organizmie. Poprzez zwiększanie wrażliwości receptorów wapniowych w gruczołach przytarczycznych cynacalcet hamuje wytwarzanie hormonu przytarczyc, co pociąga za sobą zmniejszenie poziomu wapnia i fosforu w organizmie. W pierwotnej nadczynności przytarczyc cynacalcet skutecznie zmniejsza lub normalizuje stężenie wapnia w surowicy w różnych grupach pacjentów, w tym u osób z łagodną do umiarkowanej lub oporną na leczenie pierwotną nadczynnością przytarczyc. Dotyczy to również pacjentów z rakiem przytarczyc. Cynacalcet zmniejsza również nieznacznie poziom PTH. Z punktu widzenia klinicznego zastosowanie cynacalcetu wskazany jest u pacjentów, u których paratyreoidektomia (operacja usunięcia przytarczyc) jest klinicznie niewłaściwa lub jest przeciwwskazana. W takich sytuacjach stosowanie cynacalcetu może zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność i poprawić jakość życia.

Korzyści ze stosowania cynacalcetu we wtórnej nadczynności przytarczyc oceniano w badaniu z udziałem 360 pacjentów, którzy poddawani byli dializom z powodu ciężkiej choroby nerek. Pacjenci leczeni byli cynacalcetem i małymi dawkami steroli witaminy D lub wyłącznie sterolami witaminy D. Cynacalcet znacznie zmniejszał poziom wapnia, fosforu i PTH we krwi po 44-52 tygodniach leczenia w porównaniu do terapii z zastosowaniem wyłącznie steroli witaminy D. Wyniki badań przeprowadzonych na dużą skalę u 3883 dializowanych pacjentów potwierdzają korzyści ze stosowania cynacalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Skuteczność cynacalcetu badano u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Z powodu śmiertelnego przypadku ciężkiej hipokaliemii u 14 letniego pacjenta w roku 2013 wszystkie badania prowadzone w populacji pediatrycznej zostały w tym czasie zawieszane. Obecnie rozpoczęto wiele badań w celu oceny korzyści stosowania cynacalcetu u dzieci i młodzieży z ciężką chorobą nerek, podczas gdy jednocześnie oceny bezpieczeństwa leczenia są bardzo ostrożne.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Drgawki/Napady drgawkowe	Drgawki lub napady drgawkowe są często występującym działaniem niepożądanym, które dotyczy 1 na 10 leczonych pacjentów. Mogą być one objawem przedawkowania, które może prowadzić do zbyt niskiego poziomu wapnia (hipokalcemia) Ryzyko wystąpienia drgawek jest większe u osób, u których wystąpiły one wcześniej, a zmniejszenie poziomu wapnia w surowicy obniża próg wystąpienia drgawek.	Przed rozpoczęciem stosowania cynakalcetu należy powiedzieć lekarzowi jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości drgawki/ napady drgawkowe. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi jeśli drgawki wystąpią w trakcie leczenia cynakalcetem.
Niedociśnienie i/lub nasilenie niewydolności serca	Niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie) jest często występującym działaniem niepożądanym, które dotyczy 1 na 10 leczonych pacjentów. U bardzo niewielkiej liczby pacjentów z niewydolnością serca po przyjęciu cynakalcetu wystąpiło nasilenie tego stanu i/lub niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)	Przed rozpoczęciem stosowania cynakalcetu należy powiedzieć lekarzowi jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości niewydolność serca.
Hipokalcemia	Niski poziom wapnia we krwi (hipokalcemia) jest często występującym działaniem niepożądanym, które dotyczy 1 na 10 leczonych pacjentów.	W trakcie leczenia cynakalcetem należy dokładnie i często monitorować stężenie wapnia we krwi. Jeśli poziom wapnia we krwi spadnie poniżej normy i utrzymuje się należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku. Nie wolno stosować cynakalcetu u pacjentów z ciężką chorobą nerek, którzy nie potrzebują dializ oczyszczających krew z produktów przemiany materii ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niskiego poziomu wapnia we krwi.
Wydłużenie odstępu QT i wtórne do hipokalcemii komorowe zaburzenia rytmu serca	Niski poziom wapnia może stanowić zagrożenie dla życia, zgłaszano również przypadki śmiertelne w trakcie leczenia cynakalcetem. Niski poziom wapnia może mieć wpływ na rytm serca. Zgłoszono przypadek śmierci nastolatka uczestniczącego w badaniu klinicznym, którego	Aby zapobiec wystąpieniu poważniejszych objawów, pacjent powinien powiedzieć lekarzowi, jeśli odczuwa niezwykle szybkie bicie lub kołatanie serca lub jeśli zacznie odczuwać drętwienie lub mrowienie wokół ust, bóle lub skurcze mięśni lub drgawki. Mogą to być objawy

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	przyczyną był bardzo niski poziom wapnia we krwi (hipokalcemia).	niskiego poziomu wapnia we krwi.
Reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy)	Reakcje alergiczne (nadwrażliwość) i zmiany skórne dotyczące jej koloru i wyglądu (wysypka) są często występującym działaniem niepożądanym, które dotyczy 1 na 10 leczonych pacjentów. Objawy te obejmują pokrzywkę lub obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, mogą one powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy) i występują z nieznaną częstością.	Cynakalcetu nie wolno stosować w przypadku znanej reakcji alergicznej na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Niedokrwienie mięśnia sercowego	Niedobór tlenu w tkance mięśniowej serca (niedokrwienie mięśnia sercowego) występuje, gdy przepływ krwi do mięśnia sercowego jest zmniejszony przez częściowe lub całkowite zatkanie światła naczyń doprowadzających krew do serca (tętnic wieńcowych). Przedłużające się, podwyższone stężenie parathormonu, takie jak obserwujemy w pierwotnej lub wtórnej nadczynności przytarczyc powoduje wzrost stężenia wapnia w komórkach mięśnia sercowego, co może prowadzić do rozwoju nieprawidłowości krwi i naczyń wieńcowych takich jak niedobór tlenu w tkance mięśnia sercowego, co wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek. Dlatego też choroby sercowo-naczyniowe są bardzo powszechne wśród tych pacjentów. Badania kliniczne prowadzone z udziałem pacjentów leczonych cynakalcetem nie dały spójnych wyników dotyczących wpływu cynakalcetu na choroby układu krążenia. Zaobserwowano, że leczenie cynakalcetem prowadzi do kumulacji soli wapnia w tkankach organizmu, które to zjawisko jest znanym czynnikiem ryzyka chorób serca.
Złamania	Przedłużające się, podwyższone stężenie parathormonu u pacjentów z pierwotną lub wtórną nadczynnością przytarczyc powoduje utratę wapnia w kościach, co może prowadzić do bólu kości i ich złamań. Proces nieprawidłowego rozwoju kości prowadzący do zwiększonego ryzyka złamań może się rozwinąć również u pacjentów leczonych cynakalcetem.
Ostre zapalenie trzustki	W dużym badaniu z udziałem 3883 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej wtórną nadczynnością przytarczyc i przewlekłą chorobą nerek, którzy poddawani byli dializie, zapalenie trzustki (ostre zapalenie trzustki) wystąpiło jako działanie niepożądane u 20 pacjentów w obu grupach – leczonych cynakalcetem, oraz w grupie placebo. W ostatnich latach do Federalnego Urzędu Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych zgłoszono 17 przypadków wystąpienia

	działań niepożądanych związanych z leczeniem cynakalcetem. Spośród nich jeden przypadek dotyczył wystąpienia zapalenia trzustki i związany był z leczeniem cynakalcetem. Nie ma obecnie wystarczających danych wskazujących, że cynakalcet może powodować zapalenie trzustki.
Możliwe zaburzenia czynności wątroby	W tym samym badaniu (patrz powyżej) zaburzenia czynności wątroby, których wystąpienie mogło mieć związek z przyjmowanym lekiem (nie były określone) wystąpiły u 45 pacjentów otrzymujących cynakalcet i u 50 pacjentów z grupy placebo. Ze względu na ciężkość wykrytego sygnału traktuje się go jako związany z przyjmowanym cynakalcetem, chociaż nie ma obecnie dowodów potwierdzających takie ryzyko.
Zaburzenia układu nerwowego (wyłączając napady drgawek)	W tym samym badaniu (patrz powyżej) leczenie cynakalcetem wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń w porównaniu z grupą placebo. Różnica ta była wynikiem zwiększonej częstości występowania zaburzeń układu nerwowego (nie były określone) u pacjentów leczonych cynakalcetem. Zaburzenia takie odnotowano u 711 pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu do 586 pacjentów z grupy placebo. Pośród tych zaburzeń, które występowały często tj. rzadziej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów należą drgawki, napady drgawek (konwulsje), zawroty głowy, drętwienie lub mrowienie (parestezje) i bóle głowy. Możliwość wystąpienia innych zaburzeń układu nerwowego po przyjęciu cynakalcetu są przedmiotem ważnej obserwacji, aczkolwiek nie ma obecnie dowodów potwierdzających takie ryzyko.
Zdarzenia rozwoju nowotworów	W tym samym badaniu (patrz powyżej) przypadki nieprawidłowego rozrostu tkanek (nie były określone) mogące mieć związek z przyjmowaniem cynakalcetu obserwowano u 115 pacjentów otrzymujących cynakalcet, z których 25 zmarło. Podobne zdarzenie odnotowano u 90 pacjentów z grupy placebo, z których 23 zmarło. Ze względu na ciężkość wykrytego sygnału traktuje się go jako związany z przyjmowanym cynakalcetem, chociaż nie ma obecnie dowodów potwierdzających takie ryzyko.

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Ekspozycja na lek w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią	Poza pojedynczymi doniesieniami o skutecznym zastosowaniu cynakalcetu w czasie ciąży, nie badano jego zastosowania u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni szkodliwy wpływ. Nie wiadomo, czy cynakalcet jest wydzielany do mleka ludzkiego.
Bezpieczeństwo i skuteczność w populacji pediatrycznej	Korzyści oraz ryzyko stosowania cynakalcetu u dzieci i młodzieży nie były oceniane. Zgłoszono śmiertelny przypadek nastolatka biorącego udział w badaniu klinicznym, którego przyczyną był bardzo niski poziom wapnia we krwi (hipokalcemia). Dlatego też dane dotyczące wchłaniania, dystrybucji, wydalania cynakalcetu u dzieci są ograniczone.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.