

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cinacalcet Heaton 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține cinacalcet 30 mg (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Cinacalcet Heaton este un comprimat filmat de formă ovală, biconvexă și culoare verde cu dimensiuni de aproximativ 4.5 x 7 mm, marcat pe o față cu „C9CC”, și cu „30” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hiperparatiroidismului secundar (HPT) la pacienții cu insuficiență renală cronică în stadiu terminal (IRC) tratați prin dializă.

Cinacalcet Heaton poate fi folosit în cadrul unei scheme terapeutice care include, în funcție de necesități, chelatori de fosfați și/sau analogi ai vitaminei D, după caz (vezi pct. 5.1).

Reducerea hipercalcemiei la pacienții cu:

- carcinom paratiroidian.
- HPT primar, pentru care paratiroidectomia poate fi indicată pe baza concentrațiilor calciului seric (așa cum este definit în ghidurile de tratament relevante), dar la care paratiroidectomia nu este adecvată clinic sau este contraindicată.

4.2 Doze și mod de administrare

Hiperparatiroidismul secundar

Adulți și vârstnici (> 65 ani)

Doza inițială recomandată pentru adulți este de 30 mg o dată pe zi. Doza de Cinacalcet Heaton trebuie crescută la intervale de 2-4 săptămâni până la o doză maximă de 180 mg o dată pe zi, pentru a atinge valoarea țintă a parathormonului (PTH), la pacienții care efectuează ședințe de dializă, între 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) în cadrul testului PTH netransformat (PTHn). Valorile PTH trebuie evaluate la cel puțin 12 ore de la administrarea Cinacalcet Heaton. Drept referință trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice actuale.

Valorile PTH trebuie măsurate la intervale de 1-4 săptămâni de la inițierea tratamentului sau de la ajustarea dozei de Cinacalcet Heaton. Valorile PTH trebuie monitorizate la intervale de aproximativ 1-

3 luni în timpul tratamentului de întreținere. Pentru măsurarea valorii PTH poate fi folosit atât PTH-ul netransformat (PTHn) cât și PTH-ul netransformat biologic (PTHnb); terapia cu Cinacalcet Heaton nu modifică relația dintre PTHn și PTHnb.

În timpul creșterii dozei, calcemia trebuie monitorizată frecvent, în prima săptămână de la inițierea tratamentului sau de la ajustarea dozei de Cinacalcet Heaton. După stabilirea dozei de întreținere, calcemia trebuie determinată la intervale de aproximativ o lună. Dacă valoarea calcemiei scade sub limita inferioară a valorilor normale, trebuie urmate măsurile adecvate, inclusiv ajustarea tratamentului concomitent (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Cinacalcet Heaton nu este indicat pentru utilizarea la copii și adolescenți din cauza lipsei datelor de siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.4).

Carcinomul paratiroidian și hiperparatiroidismul primar

Adulți și vârstnici (> 65 ani)

Doza inițială de Cinacalcet Heaton recomandată pentru adulți este de 30 mg de două ori pe zi. Doza de Cinacalcet Heaton trebuie crescută la intervale de 2-4 săptămâni prin doze secvențiale de 30 mg de două ori pe zi, 60 mg de două ori pe zi, 90 mg de două ori pe zi și 90 mg de trei sau patru ori pe zi, în funcție de necesități, pentru reducerea calcemiei la sau sub limita superioară a valorilor normale. Doza maximă folosită în studiile clinice a fost de 90 mg de patru ori pe zi.

Calcemia trebuie măsurată în decurs de o săptămână după inițierea sau ajustarea dozei de Cinacalcet Heaton. După stabilirea dozelor de întreținere, calcemia trebuie măsurată la intervale de 2-3 luni. După creșterea dozei de Cinacalcet Heaton până la doza maximă, calcemia trebuie monitorizată periodic; dacă nu se mențin reduceri semnificative clinic ale calcemiei, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Cinacalcet Heaton (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Cinacalcet Heaton nu este indicat pentru utilizarea la copii și adolescenți din cauza lipsei datelor de siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară modificarea dozei inițiale. Cinacalcet Heaton trebuie folosit cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, iar tratamentul trebuie monitorizat cu atenție în timpul perioadei de stabilire a dozei și pe parcursul continuării tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Se recomandă administrarea Cinacalcet Heaton împreună cu alimente sau imediat după masă, deoarece studiile efectuate au arătat creșterea biodisponibilității cinacalcetului în cazul administrării împreună cu alimentele (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie administrate întregi, fără a fi divizate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Calcemie

Terapia cu Cinacalcet Heaton nu trebuie inițiată la pacienții cu o calcemie (corectată pentru albumină) sub limita inferioară a normalului.

Evenimente care pun viața în pericol și decese asociate hipocalcemiei au fost raportate la pacienții tratați cu Cinacalcet Heaton, adulți, copii și adolescenți. Manifestările hipocalcemiei pot include

parestezii, mialgii, crampe, tetanie și convulsii. Scăderi ale calcemiei pot, de asemenea prelungi intervalul QT, cu potențial de apariție a aritmiei ventriculare secundare hipocalcemiei. Cazuri de prelungire a intervalului QT și aritmie ventriculară s-au raportat la pacienții tratați cu cinacalcet (vezi pct. 4.8). Se recomandă prudență la pacienții cu alți factori de risc pentru apariția prelungirii intervalului QT cum sunt pacienții cu sindrom congenital de QT lung, cunoscut, sau pacienții tratați cu medicamente cunoscute că produc prelungirea intervalului QT.

Deoarece cinacalcetul reduce calcemia, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția hipocalcemiei (vezi pct. 4.2). Calcemia trebuie determinată în interval de 1 săptămână după inițierea tratamentului sau după ajustarea dozei de Cinacalcet Heaton. După stabilirea dozei de întreținere, calcemia trebuie determinată aproximativ la intervale de o lună.

În cazul în care calcemia scade sub 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l), și/sau dacă apar simptomele caracteristice hipocalcemiei, este recomandată următoarea atitudine terapeutică:

| Valorile calcemiei sau simptome clinice de hipocalcemie | Recomandări |
|--|---|
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) și >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), sau în prezența simptomelor clinice de hipocalcemie | Se pot utiliza chelatori de fosfat pe bază de calciu, analogi de vitamina D și/sau ajustarea concentrațiilor de calciu din lichidul de dializă pentru a crește concentrațiile plasmatiche de calciu, în conformitate cu judecata clinică. |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) și > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) sau simptome persistente de hipocalcemie în pofida încercărilor de creștere a valorilor calcemiei | Se va reduce doza sau se va întrerupe administrarea Cinacalcet Heaton. |
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) sau simptome persistente de hipocalcemie iar doza de vitamina D nu poate fi crescută | Se oprește administrarea Cinacalcet Heaton până când concentrațiile plasmatiche de calciu ajung la 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) și/sau până la remiterea completă a simptomelor de hipocalcemie. Tratamentul trebuie reinițiat utilizând cea mai apropiată doză mică de Cinacalcet Heaton.. |

La pacienții cu BRC tratați prin dializă, la care s-a administrat Cinacalcet Heaton, aproximativ 30% dintre pacienți au prezentat cel puțin o valoare a calcemiei sub 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinacalcetul nu este indicat pacienților cu BRC care nu efectuează ședințe de dializă. Studiile investigaționale au arătat că pacienții cu BRC nedializați și care sunt tratați cu cinacalcet, prezintă un risc crescut de hipocalcemie (concentrații de calciu seric < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) în comparație cu pacienții cu BRC care efectuează ședințe de dializă și tratați cu cinacalcet, probabil datorită unor valori inițiale mai mici ale calcemiei și/sau prezenței funcției renale reziduale.

Crize convulsive

În studiile clinice efectuate, crizele convulsive au fost observate la 1,4% dintre pacienții tratați cu Cinacalcet Heaton și la 0,7% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. Cu toate că motivul diferenței raportate a frecvenței crizelor convulsive nu este clar, pragul apariției crizelor convulsive este scăzut de reducerea semnificativă a calcemiei.

Hipotensiunea arterială și/sau agravarea insuficienței cardiace

În procesul de urmărire pentru siguranță de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri izolate, idiosincrazice de hipotensiune arterială și/sau agravare a insuficienței cardiace la pacienții cu funcție cardiacă deteriorată, la care o legătură cauzală cu cinacalcet nu putea fi complet exclusă, putând fi mediată de reduceri ale calcemiei. Datele studiului clinic au arătat că hipotensiunea arterială s-a

constatat la 7% din pacienții tratați cu cinacalcet, la 12% din pacienții tratați cu placebo, iar insuficiența cardiacă s-a constatat la 2% din pacienții cărora li s-au administrat cinacalcet sau placebo.

Generalități

Dacă valoarea PTH este redusă cronic sub valori de aproximativ 1,5 ori limita superioară a valorilor normale la testul cu PTHn, se poate dezvolta boală osoasă adinamică. Dacă valorile PTH scad sub valoarea țintă recomandată pentru pacienții tratați cu Cinacalcet Heaton, doza de Cinacalcet Heaton și/sau de analogi ai vitaminei D trebuie redusă sau terapia întreruptă.

Valorile testosteronului

Valorile testosteronului sunt frecvent sub limita inferioară a valorilor normale la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu BRST tratați prin dializă, după 6 luni de tratament, valorile testosteronului liber au scăzut cu o valoare mediană de 31,3 % în grupul tratat cu Cinacalcet Heaton și cu 16,3 % în grupul tratat cu placebo. O extensie cu etichetă deschisă a acestui studiu nu a arătat reduceri suplimentare ale concentrațiilor de testosteron liber și total pe o perioadă de 3 ani la pacienții tratați cu Cinacalcet Heaton. Semnificația clinică a acestor reduceri a valorilor testosteronului plasmatic nu este cunoscută.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (clasificarea Child-Pugh) din cauza potențialului pentru atingerea de concentrații plasmatiche de cinacalcet de 2-4 ori mai mari, Cinacalcet Heaton trebuie folosit cu prudență, iar tratamentul trebuie monitorizat cu atenție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra cinacalcetului

Cinacalcetul este metabolizat parțial de enzima CYP3A4. Administrarea concomitentă a 200 mg ketoconazol de două ori pe zi, un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere de aproximativ 2 ori a concentrațiilor plasmatiche de cinacalcet. Poate fi necesară ajustarea dozelor de Cinacalcet Heaton, dacă pacientul căruia i se administrează Cinacalcet Heaton începe sau întrerupe tratamentul cu un inhibitor puternic (de exemplu ketoconazol, itraconazol, telitromicină, voriconazol, ritonavir) sau un inductor (de exemplu rifampicină) al acestei enzime (vezi pct. 4.4).

Datele *in vitro* indică faptul că cinacalcetul este metabolizat în parte de CYP1A2. Fumatul are efect inductor asupra CYP1A2; clearance-ul cinacalcetului a fost cu 36-38% mai mare la fumători decât la nefumători. Efectul inhibitorilor CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină, ciprofloxacina) asupra concentrațiilor plasmatiche ale cinacalcetului nu a fost studiat. Poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacientul începe sau întrerupe fumatul sau în cazul în care este inițiat sau întrerupt tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP1A2.

Carbonat de calciu: Administrarea concomitentă de carbonat de calciu (1500 mg în doză unică) nu influențează farmacocinetica cinacalcetului.

Sevelamer: Administrarea concomitentă de sevelamer (2400 mg de trei ori pe zi) nu influențează farmacocinetica cinacalcetului.

Pantoprazol: Administrarea concomitentă de pantoprazol (80 mg o dată pe zi) nu influențează farmacocinetica cinacalcetului.

Efectul cinacalcetului asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate de către enzima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcetul este un inhibitor puternic al CYP2D6. Pot fi necesare ajustări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent, atunci când Cinacalcet Heaton este administrat cu substanțe cu indice terapeutic îngust, cu doze stabilite individual, metabolizate predominant de către CYP2D6 (de exemplu flecainidă, propafenonă, metoprolol, desipramină, nortriptilină, clomipramină) (vezi pct. 4.4).

Desipramină: Administrarea a 90mg cinacalcet o dată pe zi concomitent cu 50 mg desipramină, un antidepressiv triciclic metabolizat primar prin CYP2D6, crește semnificativ expunerea la desipramină de 3,6 ori (Î 90% 3,0, 4,4) în metabolizatorii puternici CYP2D6.

Dextrometorfan: La metabolizatorii puternici CYP2D6, doze multiple de cinacalcet 50 mg au determinat creșterea de 11 ori a ASC pentru dextrometorfan 30 mg (metabolizat primar prin CYP2D6).

Warfarină: Doze orale de cinacalcet administrate repetat nu afectează farmacocinetica sau farmacodinamia warfarinei (observat prin măsurarea timpului de protrombină și a factorului de coagulare VII).

La om, lipsa efectului cinacalcetului asupra farmacocineticii R- sau S-warfarinei și absența autoinducției enzimatică după administrarea de doze repetate demonstrează că cinacalcetul nu este un inductor al CYP3A4, CYP1A2 sau CYP2C9.

Midazolam: Administrarea concomitentă, pe cale orală, de cinacalcet (90 mg) și midazolam (2 mg), un substrat al CYP3A4 și CYP3A5, nu influențează farmacocinetica midazolamului. Aceste date sugerează că cinacalcetul nu poate afecta farmacocinetica acelor clase de medicamente care sunt metabolizate de CYP3A4 și CYP3A5, așa cum sunt anumite imunosupresoare, inclusiv ciclosporina și tacrolimus.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice privind folosirea cinacalcetului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, nașterii sau dezvoltării postnatale. În studiile la femele gestante de șobolan și iepure nu au fost observate efecte toxice embrionare/fetale, cu excepția scăderii greutateii fetale la șobolan, la doze asociate cu toxicitate maternă (vezi pct. 5.3). Cinacalcet Heaton trebuie folosit în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscurile posibile pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cinacalcetul este excretat în laptele uman. Acesta este excretat în laptele femelelor de șobolan, atingând o concentrație mai mare decât în plasmă. În urma evaluării atente a raportului beneficiu/risc, se va lua fie decizia întreruperii alăptării, fie a tratamentului cu Cinacalcet Heaton.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectul cinacalcet asupra fertilității. Nu s-au evidențiat efecte asupra fertilității în studiile efectuate la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, anumite reacții adverse pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

a) Rezumatul profilului de siguranță

Hiperparatiroidismul secundar, carcinomul paratiroidian și hiperparatiroidismul primar

Pe baza datelor disponibile provenite de la pacienți tratați cu cinacalcet în studiile placebo-controlate și în studiile cu un singur braț de tratament, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost greața și vărsăturile. Greața și vărsăturile au fost de severitate de la ușoară la moderată și cu caracter tranzitoriu,

la majoritatea pacienților. Întreruperea tratamentului ca rezultat al reacțiilor adverse a fost cauzată în principal de greață și vărsături.

b) Prezentare sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse, considerate cel puțin posibil determinate de tratamentul cu cinacalcet în studiile placebo-controlate și în cele cu un singur braț de tratament bazate pe evaluarea de evidență optimă a cauzalității sunt menționate în continuare folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Incidența reacțiilor adverse din studii clinice controlate și din experiența după punerea pe piață este următoarea:

| Clasificarea MedDRA pe sisteme și organe | Incidență | Reacție adversă |
|--|----------------------------|---|
| Tulburări ale sistemului imunitar | Frecvente* | Reacții de hipersensibilitate |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Frecvente | Anorexie |
| | Frecvente | Scăderea apetitului alimentar |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente | Crize convulsive† |
| | Frecvente | Amețeli |
| | Frecvente | Parestezii |
| | Frecvente | Cefalee |
| Tulburări cardiace | Cu frecvență necunoscută* | Agravare a insuficienței cardiace† |
| | Cu frecvență necunoscută * | Prelungire a intervalului QT și aritmie ventriculară secundară hipocalcemiei† |
| Tulburări vasculare | Frecvente | Hipotensiune arterială |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Frecvente | Infecții ale tractului respirator superior |
| | Frecvente | Dispnee |
| | Frecvente | Tuse |
| Tulburări gastro-intestinale | Foarte frecvente | Greață |
| | Foarte frecvente | Vărsături |
| | Frecvente | Dispepsie |
| | Frecvente | Diaree |
| | Frecvente | Durere abdominală |
| | Frecvente | Durere la nivelul abdomenului superior |
| | Frecvente | Constipație |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | Erupție cutanată tranzitorie |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Frecvente | Mialgie |
| | Frecvente | Spasme musculare |
| | Frecvente | Dorsalgii |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Frecvente | Astenie |
| Investigații diagnostice | Frecvente | Hipocalcemie† |
| | Frecvente | Hiperpotasemie |
| | Frecvente | Scăderea valorilor testosteronului |

†vezi pct. 4.4

*vezi pct. C

c) Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate inclusiv angioedem și urticarie au fost identificate în timpul utilizării Cinacalcet Heaton după punerea pe piață. Frecvența termenilor individuali preferați inclusiv angioedem și urticarie nu poate fi estimată din datele existente.

Hipotensiune arterială și/sau agravare a insuficienței cardiace

S-au raportat cazuri specifice de hipotensiune arterială și/sau agravare a insuficienței cardiace la pacienții tratați cu cinacalcet cu insuficiență cardiacă în timpul supravegherii pentru siguranță de după punerea pe piață, a căror frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile.

Prelungirea intervalului QT și aritmie ventriculară secundară hipocalcemiei

Prelungirea intervalului QT și aritmie ventriculară secundară hipocalcemiei au fost identificate în timpul utilizării Cinacalcet Heaton după punerea pe piață, iar frecvența acestora nu poate fi estimată din datele disponibile (vezi pct. 4.4).

d) Copii și adolescenți

Utilizarea Cinacalcet Heaton este contraindicată la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea Cinacalcet Heaton la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. S-a raportat un deces la un copil cu hipocalcemie severă dintr-un studiu clinic (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

La pacienții tratați prin dializă au fost administrate în condiții de siguranță doze crescute de până la 300 mg o dată pe zi.

Supradozajul Cinacalcet Heaton poate duce la hipocalcemie. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de hipocalcemie, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Deoarece cinacalcetul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, hemodializa nu este un tratament eficient în caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru homeostazia calciului, medicamente antihormoni paratiroidieni, codul ATC: H05BX01.

Mecanism de acțiune

Receptorul de suprafață, sensibil la valoarea calciului, al celulei principale a glandei paratiroidiene este regulatorul principal al secreției de PTH. Cinacalcetul este un agent calcimimetic care scade direct

valorile PTH prin creșterea sensibilității receptorului sensibil la calciu, la calciul extracelular. Reducerea valorii PTH este asociată cu o scădere concomitentă a calcemiei.

Reducerea valorilor PTH se corelează cu concentrația de cinacalcet.

După atingerea stării de echilibru, calcemia rămâne constantă pe tot intervalul de administrare.

Hiperparatiroidismul secundar

Trei studii clinice cu durata de 6 luni, dublu-orb, controlate cu placebo, au fost efectuate la pacienți cu BRST cu HPT secundar necontrolat terapeutic, tratați prin dializă (n=1136). Caracteristicile demografice și la momentul inițial au fost reprezentative pentru populația de pacienți cu HPT secundar tratați prin dializă. Concentrațiile inițiale medii de PTHn în cele 3 studii au fost: 733 și 683 pg/ml (77,8 și 72,4 pmol/l) pentru grupul tratat cu cinacalcet, respectiv pentru grupul tratat cu placebo. 66% dintre pacienți erau tratați cu analogi ai vitaminei D la intrarea în studiu, iar > 90% erau tratați cu chelatori de fosfați. S-au observat reduceri semnificative de PTHn, ale valorii serice a produsului calciu x fosfor (Ca x P), a calciului și fosforului la pacienții tratați cu cinacalcet, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo primind îngrijiri standard, iar rezultatele au fost similare în toate cele 3 studii. În fiecare dintre acestea, criteriul final principal (proporția de pacienți cu PTHn \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) a fost îndeplinit de 41%, 46% și 35% dintre pacienții care au fost tratați cu cinacalcet, comparativ cu 4%, 7% și 6% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. Aproximativ 60% dintre pacienții tratați cu cinacalcet au prezentat o reducere \geq 30% a valorilor PTHn, iar acest efect a fost concordant pe intervalul de valori inițiale ale PTHn. Reducerile medii ale valorilor serice ale produsului Ca x P, calciului și fosforului au fost de 14%, 7% și respectiv 8%.

Reducerea valorilor PTHn și ale produsului Ca x P s-au menținut până la 12 luni de tratament. Cinacalcetul a redus valorile PTHn, ale produsului Ca x P, ale calciului și fosforului independent de valorile inițiale ale PTHn sau ale produsului Ca x P, de modalitatea de dializă (PD comparativ cu HD), de durata dializei și de eventuala administrare a analogilor de vitamină D.

Reducerea valorilor PTH-ului a fost asociată cu reduceri ne semnificative ale marker-ilor metabolismului osos (fosfataza alcalină specific osoasă, N-telopeptida, turnover-ul osos și fibroza osoasă). În analizele efectuate după terminarea studiilor, ale datelor însumate din studiile clinice cu durata de 6 și 12 luni, estimările Kaplan-Meier ale fracturilor și paratiroidectomiei au fost mai mici în grupul tratat cu cinacalcet comparativ cu grupul de control.

Studiile investigaționale la pacienții cu BRC și HPT secundar nedializați, indică faptul că cinacalcetul scade valorile PTH-ului cu o valoare similară celei de la pacienții cu BRST și HPT secundar dializați. Cu toate acestea, nu au fost stabilite eficacitatea, siguranța, dozele optime și țintele terapeutice pentru tratamentul pacienților cu insuficiență renală în stadiul de predializă. Aceste studii arată că pacienții BRC nedializați, cărora li se administrează cinacalcet, au un risc crescut de hipocalcemie, comparativ cu cei cu BRST dializați, cărora li se administrează cinacalcet, probabil datorită unor valori inițiale mai mici ale calcemiei și/sau prezenței funcției renale reziduale.

EVOLVE (EVALuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb care a evaluat cinacalcet clorhidrat vs. placebo din punct de vedere al reducerii riscului de mortalitate de orice cauză și de evenimente cardiovasculare la 3883 pacienți cu HPT secundar și BRC tratați cu dializă. Studiul nu și-a atins obiectivul principal de a demonstra reducerea riscului de mortalitate de orice cauză sau de evenimente cardiovasculare inclusiv infarct miocardic, spitalizare pentru angină instabilă, insuficiență cardiacă sau evenimente vasculare periferice (RR 0,93; 95% ÎI: 0,85, 1,02; p = 0,112). După ajustarea pentru caracteristicile inițiale în cadrul unei analize secundare, RR pentru obiectivul principal compozit a fost de 0,88; 95% ÎI: 0,79, 0,97.

Carcinomul paratiroidian și hiperparatiroidismul primar

Într-un studiu, 46 de pacienți (29 cu carcinom paratiroidian și 17 cu HPT primar și hipercalcemie severă (cu eșec al paratiroidectomiei sau cu contraindicații pentru aceasta), au fost tratați cu cinacalcet timp de până la 3 ani (în medie, 328 de zile pentru pacienții cu carcinom paratiroidian și 347 de zile pentru pacienții cu HPT primar). Cinacalcetul a fost administrat în doze de la 30 mg de două ori pe zi

la 90 mg de patru ori pe zi. Criteriul final principal al studiului a fost reducerea calcemiei de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). La pacienții cu carcinom paratiroidian, valoarea medie a calcemiei a scăzut de la 14,1 mg/dl la 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l - 3,1 mmol/l), în timp ce la pacienții cu HPT primar, valorile calcemiei au scăzut de la 12,7 mg/dl la 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l la 2,6 mmol/l). Optsprezece din 29 de pacienți (62%) cu carcinom paratiroidian și 15 din 17 pacienți (88%) cu HPT primar au obținut o reducere a calcemiei de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Într-un studiu de 28 săptămâni, placebo-controlat, au fost incluși 67 pacienți cu HPT primar, care au îndeplinit criteriile pentru paratiroidectomie pe baza calciului seric total corectat $> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) dar $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l) dar la care nu s-a putut efectua paratiroidectomia. Doza inițială de cinacalcet a fost de 30 mg de două ori pe zi, doza fiind crescută treptat pentru a menține concentrația calciului seric total corectat în limite normale. Procentul de pacienți care au atins concentrația medie a calciului seric corectat $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) și o scădere ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) comparativ cu concentrația medie inițială a calciului seric total corectat a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu cinacalcet comparativ cu cea a pacienților cărora li s-a administrat placebo (75,8% comparativ cu 0% și respectiv 84,8% comparativ cu 5,9%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de Cinacalcet Heaton, concentrația plasmatică maximă a cinacalcetului este atinsă după aproximativ 2 până la 6 ore.

Pe baza comparațiilor între studii, biodisponibilitatea absolută a cinacalcetului la pacienții în repaus alimentar a fost estimată la aproximativ 20-25%. Administrarea Cinacalcet Heaton cu alimentele a determinat o creștere de aproximativ 50-80% a biodisponibilității cinacalcetului. Creșterea concentrației plasmatice a cinacalcetului este similară, independent de conținutul în lipide al mesei.

La doze peste 200 mg, absorbția a fost saturată probabil datorită solubilității reduse.

Distribuție

Volumul de distribuție este mare (aproximativ 1000 litri), indicând o distribuție extensivă.

Cinacalcetul este legat de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 97% și se distribuie minim intraeritocitar.

După absorbție, concentrația de cinacalcet scade bifazic, cu un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 6 ore și un timp de înjumătățire plasmatică terminal de 30-40 ore. Starea de echilibru a medicamentului se atinge în decurs de 7 zile, cu o acumulare minimă. Farmacocinetica cinacalcetului nu se modifică în timp.

Metabolizare

Cinacalcetul este metabolizat prin intermediul mai multor enzime, predominant CYP3A4 și CYP1A2 (contribuția lui CYP1A2 nu a fost caracterizată clinic). Metaboliții circulanți principali sunt inactivi farmacologic.

Conform datelor *in vitro*, cinacalcetul este un inhibitor puternic al CYP2D6, dar la concentrații atinse în terapeutică nu este inhibitor al altor enzime ale sistemului CYP, incluzând: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 și nici un inductor al CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4.

Eliminare

După administrarea unei doze de 75 mg marcată radioactiv la voluntari sănătoși, cinacalcetul a fost metabolizat rapid și în cea mai mare parte prin oxidare urmată de conjugare. Excreția renală a metaboliților a fost calea principală de eliminare a radioactivității. Aproximativ 80% din doză a fost regăsită în urină, iar 15% în materiile fecale.

Linearitate/non-linearitate

ASC și C_{max} ale cinacalcetului cresc aproape liniar în intervalul de doze cuprins între 30 și 180 mg o dată pe zi.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

La scurt timp după administrare, PTH-ul începe să scadă, atingând valoarea minimă la aproximativ 2-6 ore după administrare, corespunzând la C_{max} a cinacalcetului. Ulterior, o dată cu începerea scăderii concentrației cinacalcetului, concentrațiile PTH-ului cresc până la 12 ore după administrarea dozei, iar supresia PTH-ului rămâne aproximativ constantă până la sfârșitul unui interval de administrare o dată pe zi. Valorile PTH-ului în studiile clinice efectuate cu Cinacalcet Heaton au fost măsurate la sfârșitul intervalului de administrare

Vârșnici: Nu există diferențe relevante clinic datorate vârștei în ceea ce privește farmacocinetica cinacalcet.

Insuficiența renală: Profilul farmacocinetic al cinacalcetului la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, cât și al celor tratați prin hemodializă sau dializă peritoneală este comparabil cu cel de la voluntarii sănătoși.

Insuficiența hepatică: Insuficiența hepatică ușoară nu influențează semnificativ farmacocinetica cinacalcetului. Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, valoarea medie a ASC a cinacalcetului a fost de aproximativ 2 ori mai mare la subiecții cu insuficiență moderată și de aproximativ 4 ori mai mare la cei cu insuficiență severă. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu al cinacalcetului este prelungit cu 33% și respectiv 70% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, respectiv severă. Legarea de proteine a cinacalcetului nu este influențată de insuficiența hepatică. Deoarece dozele se stabilesc prin tatonare pentru fiecare subiect, în funcție de parametrii de siguranță și eficacitate, nu este necesară nicio ajustare suplimentară a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sex: Clearance-ul cinacalcetului poate fi mai mic la femei decât la bărbați. Deoarece dozele se stabilesc prin tatonare pentru fiecare subiect, nu este necesară nicio ajustare ulterioară a dozei în funcție de sex.

Copii și adolescenți: Farmacocinetica cinacalcetului a fost studiată la 12 pacienți copii și adolescenți (cu vârșta între 6 și 17 ani) cu BRC, care au efectuat ședințe de dializă după o singură doză orală de 15 mg. Valorile medii ale ASC și C_{max} (23,5 (interval 7,22 până la 77,2) ng*oră/ml și respectiv 7,26 (interval 1,80 până la 17,4) ng/ml), au fost diferite cu 30% comparativ cu valorile medii ale ASC și C_{max} observate într-un singur studiu efectuat la adulți sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 30 mg (33,6 (interval 4,75 până la 66,9) ng*oră/ml și respectiv 5,42 (interval 1,41 până la 12,7) ng/ml). Datorită informațiilor limitate privind utilizarea la copii și adolescenți, riscul potențial de supradozaj la pacienții copii și adolescenți cu greutate corporală mică/ vârșta mică față de cei cu greutate corporală mare/vârșta mare pentru o anumită doză de cinacalcet nu poate fi exclus. Farmacocinetica la pacienții copii și adolescenți în cazul administrării de doze multiple nu a fost studiată.

Fumat: Clearance-ul cinacalcetului este mai mare la fumători decât la nefumători, posibil datorită inducției metabolismului mediat de CYP1A2. Dacă un pacient renunță la fumat sau începe să fumeze, concentrațiile plasmatice se pot modifica și pot fi necesare ajustări ale dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cazul administrării la iepuri a unei doze reprezentând 0,4, pe baza ASC, din doza umană maximă pentru HPT (180 mg pe zi), cinacalcetul nu a avut efecte teratogene. Doza non-teratogenă la șobolani a fost de 4,4 ori, pe baza ASC, doza maximă pentru HPT secundar. Nu s-au demonstrat efecte asupra fertilității la masculi sau femele la expuneri de până la 4 ori doza umană de 180 mg/zi (limitele de siguranță în mica populație de pacienți la care s-a administrat doza maximă clinică de 360 mg pe zi ar fi aproximativ jumătate din cele administrate mai sus).

La femelele gestante de șobolan, s-a constatat o mică reducere a greutatei corporale și a consumului de hrană la doza maximă. În cazul în care mamele aveau hipocalcemie severă, s-a constatat greutate scăzută a feților la naștere. Cinacalcetolul traversează bariera fetoplacentară la iepuri. Cinacalcetolul nu are potențial genotoxic sau carcinogen. Intervalul de siguranță din studiile de toxicitate este mic, datorită hipocalcemiei limitante de doză observate în cazul modelelor animale. Cataracta a fost observată în studiile de toxicitate după doze repetate și în studiile de carcinogenitate la rozătoare, dar nu a apărut la câini sau maimuțe sau în studiile în care s-a urmărit formarea cataractei. Se cunoaște faptul că la rozătoare, cataracta apare ca rezultat al hipocalcemiei.

În studiile *in vitro*, valorile CI_{50} pentru transportorul de serotonină și canalele K_{ATP} au fost găsite a fi de 7, respectiv 12 ori mai mari decât valorile CE_{50} pentru receptorul de calciu, obținute în aceleași condiții experimentale. Deși relevanța clinică nu este cunoscută, probabilitatea ca cinacalcetolul să acționeze pe aceste ținte secundare nu poate fi complet exclusă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Amidon de porumb pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Povidonă (K-29/32)
Crospovidonă tip B
Crospovidonă tip A
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (L 4000)
Talc
Indigotină (E132)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PE-PVdC/Al în cutii care conțin 14, 28 sau 84 comprimate filmate
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Heaton k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praga 4
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13248/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Februarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.anm.ro>