

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cinacalcet Accord 30 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 67,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate ovale, cu lungimea de 9,6-10,0 mm, biconvexe, de culoare verde deschis, marcate cu "C" pe o față și cu 30 pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hiperparatiroidism secundar

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

*Copii și adolescenți*

Tratamentul hiperparatiroidismului secundar (HPT) la copiii cu vârsta de 3 ani și peste, cu boală renală în stadiu terminal tratați cu dializă ca tratament de întreținere, la care HPT secundar nu este controlat adecvat cu terapia standard de îngrijire (vezi pct. 4.4).

Cinacalcet Accord poate fi utilizat ca parte a unei scheme terapeutice care include, în funcție de necesități, chelatori de fosfați și/sau analogi ai vitaminei D, după caz (vezi pct. 5.1).

## Carcinomul paratiroidian și hiperparatiroidismul primar la adulți

Reducerea hipercalcemiei la pacienții adulți 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

#### Doze

##### Hiperparatiroidism secundar

*Adulți și vârstnici (> 65 ani)*

Doza inițială recomandată la adulți este de 30 mg o dată pe zi. La pacienții tratați prin dializă, doza de Cinacalcet Accord trebuie crescută la interval de 2 până 4 săptămâni, până la o doză maximă de 180 mg o dată pe zi, pentru a se atinge valoarea țintă a parathormonului (PTH), cuprinsă între 150-300 pg/ml (15,9 -31,8 pmol/l), determinată prin testul PTH netransformat (PTHn). Valorile PTH trebuie evaluate la cel puțin 12 ore de la administrarea Cinacalcet Accord. 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 Accord. Valorile PTH trebuie monitorizate la intervale de aproximativ 1-3 luni în timpul tratamentului de întreținere. Pentru măsurarea valorii PTH poate fi utilizat atât testul pentru PTH netransformat (PTHn) cât și testul pentru PTH netransformat biologic (PTHnb); tratamentul cu cinacalcet nu modifică relația dintre PTHn și PTHnb.

##### *Ajustarea dozei pe baza calcemiei*

Calcemia corectată trebuie măsurată și monitorizată și trebuie să fie la sau peste limita inferioară a intervalului normal înainte de administrarea primei doze de Cinacalcet Accord (vezi pct. 4.4). Intervalul pentru valorile normale ale calcemiei poate diferi în funcție de metodele utilizate de laboratorul local.

Calcemia trebuie monitorizată frecvent în timpul creșterii dozei, în prima săptămână de la inițierea tratamentului sau de la ajustarea dozei de Cinacalcet Accord. După stabilirea dozei de întreținere, calcemia trebuie determinată la intervale de aproximativ o lună.

Dacă valoarea calcemiei corectată scade sub 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) și/sau apar simptome de hipocalcemie se recomandă următoarele măsuri:

<b>Calcemia corectată sau simptome clinice de hipocalcemie</b>	<b>Recomandări</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) și > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), sau în prezența simptomelor clinice de hipocalcemie	Pentru a crește calciul seric în conformitate cu raționamentul clinic pot fi utilizați chelatori de fosfat care conțin calciu, analogi de vitamina D și/sau ajustarea concentrațiilor de calciu din lichidul de dializă.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) și > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) sau simptome persistente de hipocalcemie în ciuda	Se reduce doza sau se oprește administrarea de cinacalcet.

încercărilor de creștere a calciului seric	
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) sau simptome persistente de hipocalcemie și vitamina D nu poate fi crescută	Înteruperea administrării cinacalcet până când valorile calcemiei ajung la 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) și/sau simptomele de hipocalcemie au fost rezolvate. Tratamentul trebuie inițiat din nou cu următoarea doză minimă de cinacalcet

#### *Copii și adolescenți*

Calcemia corectată trebuie atent monitorizată și trebuie să aibă valori care să se situeze la limita superioară sau peste, a intervalului de referință specificat în funcție de vârstă, înainte de administrarea primei doze de Mimpara (vezi pct. 4.4). Intervalul normal pentru calcemie diferă în funcție de metodele utilizate de laboratorul local și de vârsta copilului/pacientului.

Doza inițială recomandată pentru copii cu vârsta ≥ 3 ani până la < 18 ani este ≤ 0,20 mg/kg o dată pe zi în funcție de greutatea uscată a pacientului (vezi tabelul 1)

Doza poate fi mărită pentru a atinge un interval de țintă dorit pentru PTHn. Doza trebuie crescută secvențial prin dozele disponibile (vezi tabelul 1) nu mai frecvent decât la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la o doză maximă de 2,5 mg/kg și zi, fără a depăși o doză zilnică totală de 180 mg.

**Tabelul 1. Doza zilnică de Cinacalcet Accord la copii și adolescenți**

Greutatea uscată a pacientului (kg)	Doza inițială (mg)	Nivelurile dozei secvențiale disponibile (mg)
10 to < 12.5	1	1, 2.5, 5, 7.5, 10 și 15
≥ 12.5 to < 25	2.5	2.5, 5, 7.5, 10, 15 și 30
≥ 25 to < 36	5	5, 10, 15, 30 și 60
≥ 36 to < 50	5	5, 10, 15, 30, 60 și 90
≥ 50 to < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 și 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 și 180

#### *Ajustarea dozei pe baza nivelurilor PTH*

Nivelurile PTH trebuie evaluate la cel puțin 12 ore după administrarea Cinacalcet Accord și PTHn trebuie măsurat după 1 până la 4 săptămâni după inițierea sau ajustarea dozei de Cinacalcet Accord.

Doza trebuie ajustată în funcție de PTHn după cum se arată mai jos:

- Dacă PTHn este < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) și ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), se scade doza de Cinacalcet Accord la următoarea doză mai mică.
- Dacă PTHn < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), se oprește tratamentul cu Cinacalcet Accord, se repornește tratamentul cu Cinacalcet Accord la următoarea doză mai mică după ce PTHn > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Dacă tratamentul cu Cinacalcet Accord a fost oprit mai mult de 14 zile, se reîncepe tratamentul cu doza inițială recomandată.

### *Ajustarea dozei pe baza calcemiei*

Calciul seric trebuie măsurat în decurs de o săptămână după inițierea sau ajustarea dozei de Cinacalcet Accord. Odată ce doza de întreținere a fost stabilită, este recomandată măsurarea săptămânală a calcemiei. Concentrațiile plasmatice ale calciului la copii și adolescenți trebuie menținute în intervalul normal. Dacă concentrațiile serice de calciu scad sub limitele normale sau apar simptome de hipocalcemie, trebuie luate măsuri adecvate de ajustare a dozei așa cum se arată în tabelul 2 de mai jos:

**Tabelul 2. Ajustarea dozei la copii și adolescenți  $\geq 3$  ani până la  $< 18$  ani**

<b>Calcemia corectată sau simptome clinice de hipocalcemie</b>	<b>Recomandări privind administrarea</b>
Calcemia corectată este la sau sub limita inferioară a valorii normale specifice vârstei  sau  dacă apar simptome de hipocalcemie, indiferent de concentrația calciului	Se întrerupe tratamentul cu Cinacalcet Accord. *  Se administrează suplimente de calciu, chelatori de fosfat care conțin calciu și/sau analogi de vitamina D, așa cum este indicat clinic.
Valoarea totală a calcemiei corectate este mai mare decât limita inferioară a valorii normale specifice vârstei și Simptomele hipocalcemiei s-au rezolvat	Se reîncepe tratamentul cu următoarea doză mai mică. Dacă tratamentul cu Cinacalcet Accord a fost oprit mai mult de 14 zile, se reîncepe tratamentul cu doza inițială recomandată.  Dacă pacientul primea cea mai mică doză (1 mg/zi) înainte de întreruperea tratamentului, se reîncepe cu aceeași doză (1 mg/zi).
*Dacă administrarea a fost oprită, calcemia corectată trebuie măsurată în 5 până la 7 zile	

Siguranța și eficacitatea Cinacalcet Accord la copiii cu vârsta mai mică de 3 ani pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar nu au fost stabilite. Sunt disponibile date insuficiente.

### **Trecerea de la etelcalcetidă la Cinacalcet Accord**

Trecerea de la etelcalcetidă la Cinacalcet Accord și perioada de eliminare corespunzătoare nu au fost studiate la pacienți. La pacienții care au întrerupt administrarea etelcalcetidei, tratamentul cu Cinacalcet Accord nu trebuie inițiat până când nu sunt finalizate cel puțin trei ședințe ulterioare de hemodializă, în cadrul cărora trebuie măsurată calcemia. Asigurați-vă că valoarea calcemiei se află în limitele normale înainte de inițierea tratamentului cu Cinacalcet Accord (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **Carcinom paratiroidian și hiperparatiroidism primar**

#### *Adulți și vârstnici (> 65 ani)*

Doza inițială recomandată de Cinacalcet Accord pentru adulți este de 30 mg de două ori pe zi. Doza de Cinacalcet Accord trebuie crescută la interval de 2 până la 4 săptămâni, prin creșteri secvențiale de doze - 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 terapiei sau în cazul ajustării dozei de Cinacalcet Accord. După stabilirea dozelor de întreținere, calcemia trebuie măsurată la intervale de 2-3 luni. După creșterea dozei de cinacalcet 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 (vezi pct. 5.1).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Cinacalcet Accord la copii și adolescenți pentru tratamentul carcinomului paratiroidian și a hiperparatiroidismului primar nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

#### Insuficiență hepatică

Nu este necesară modificarea dozei inițiale. Cinacalcet Accord trebuie administrat 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.

Comprimatele se administrează întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate.

Se recomandă administrarea cinacalcet 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).

Cinacalcetul este, de asemenea, disponibil sub formă de granule pentru uz pediatric. Copiii care necesită doze mai mici de 30 mg sau care nu pot înghiți comprimate trebuie să primească cinacalcet granule.

#### **4.3 Contraindicații**

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

Hipocalcemie (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Calcemie

Evenimente care pun viața în pericol și decese asociate hipocalcemiei au fost raportate la pacienții tratați cu cinacalcet, adulți, copii și adolescenți. Manifestările hipocalcemiei pot include parestezii, mialgii, crampe, tetanie și convulsii. De asemenea, scăderile calcemiei pot 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 prelungit, cunoscut sau pacienții tratați cu medicamente cunoscute că produc prelungirea intervalului QT.

Deoarece cinacalcet 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 Accord.

#### *Adulți*

Tratamentul cu Cinacalcet Accord nu trebuie inițiat la pacienții cu o calcemie (corectată pentru albumină) sub limita inferioară a intervalului normal.

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

#### *Copii și adolescenți*

Cinacalcet Accord trebuie inițiat numai pentru tratamentul HPT secundar la copii  $\geq 3$  ani cu BRST cu dializă de întreținere, la care HPT secundar nu este controlat adecvat cu terapia standard de îngrijire, în cazul în care calciul seric este la sau peste limita superioară a intervalului normal de referință specific vârstei.

Se monitorizează cu atenție concentrațiile serice de calciu (vezi pct. 4.2) și respectarea de către pacient a tratamentului cu cinacalcet. Nu se inițiază tratamentul cu cinacalcet sau nu se crește doza dacă există suspiciuni de nerespectare a tratamentului.

Înainte de inițierea tratamentului cu cinacalcet și în timpul tratamentului, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile tratamentului și capacitatea pacientului de a se conforma recomandărilor de monitorizare și gestionare a riscului de hipocalcemie. Pacienții pediatrici și/sau persoanele care îi îngrijesc trebuie informați despre simptomele hipocalcemiei și despre importanța aderării la instrucțiunile privind monitorizarea calciului seric și doza și metoda de administrare.

#### *Pacienți cu BRC care nu sunt dializați*

Cinacalcet nu este indicat pacienților cu BRC care nu efectuează ședințe de dializă. Studiile investigaționale au arătat că pacienții cu BRC care nu efectuează ședințe de dializă 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 sunt tratați cu cinacalcet, probabil din cauza unor valori inițiale mai mici ale calcemiei și/sau prezenței funcției renale reziduale.

#### Crize convulsive

Cazuri de crize convulsive au fost raportate la pacienții tratați cu Cinacalcet Accord (vezi pct 4.8). Pragul apariției crizelor convulsive este scăzut de reducerea semnificativă a calcemiei. De aceea, calcemia trebuie monitorizată atent la pacienții cărora li se administrează Cinacalcet Accord, în special la pacienții cu antecedente de convulsii.

#### Hipotensiune arterială și/sau agravare a insuficienței cardiace

Au fost raportate cazuri izolate, idiosincrazice de hipotensiune arterială și/sau agravare a insuficienței cardiace la pacienții cu disfuncție cardiacă, la care o legătură cauzală cu administrarea de cinacalcet nu putea fi complet exclusă, putând fi mediată de reduceri ale calcemiei (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Cinacalcet Accord se administrează cu prudență la pacienții care utilizează alte medicamente cunoscute că scad calcemia. Se monitorizează cu atenție calciul seric (vezi pct. 4.5).

Pacienții cărora li se administrează Cinacalcet Accord nu trebuie să primească etelcalcetidă. Administrarea concomitentă poate produce cazuri severe de hipocalcemie.

#### Generalități

Dacă valoarea PTH este redusă cronic sub valori de aproximativ 1,5 ori limita superioară a valorilor normale la testul pentru PTHn, se poate dezvolta boală osoasă adinamică. Dacă valorile PTH scad sub valoarea țintă recomandată pentru pacienții tratați cu cinacalcet, doza de Cinacalcet Accord 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 adulți 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 și cu 16,3 % în grupul la care s-a administrat placebo. O extensie în regim deschis 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. Semnificația clinică a acestor reduceri a valorilor testosteronului plasmatic nu este cunoscută.

#### Insuficiență hepatică

Din cauza potențialului de apariție a unor concentrații plasmatice de cinacalcet de 2 până la 4 ori mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (clasificarea Child-Pugh), cinacalcet trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți, iar tratamentul trebuie monitorizat cu atenție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Medicamente cunoscute că reduc calcemia**

Administrarea concomitentă a altor medicamente cunoscute că reduc calcemia cu Cinacalcet Accord poate duce la un risc crescut de hipocalcemie (vezi pct. 4.4). Pacienților care primesc Cinacalcet Accord nu trebuie să li se administreze etelcalcetidă (vezi pct. 4.4).

#### Efectul altor medicamente asupra cinacalcet

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 plasmatice de cinacalcet. Poate fi necesară ajustarea dozelor de Cinacalcet Accord, dacă pacientul căruia i se administrează cinacalcet începe sau întrerupe un tratament concomitent 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 cinacalcet 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, ciprofloxacină) 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): Cinacalcet este un inhibitor puternic al CYP2D6. Pot fi necesare ajustări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent, atunci când cinacalcet este administrat concomitent 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:* la pacienții cu fenotip de metabolizatori rapizi prin intermediul CYP2D6, administrarea a 90 mg cinacalcet o dată pe zi concomitent cu 50 mg desipramină, un antidepresiv triciclic metabolizat în principal prin CYP2D6, crește semnificativ expunerea la desipramină, de 3,6 ori (Î 90% 3,0, 4,4).

*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:* administrarea orală de doze repetate de cinacalcet nu a influențat farmacocinetica sau farmacodinamia warfarinei (așa cum s-a demonstrat prin măsurarea timpului de protrombină și a factorului de coagulare VII).

La om, lipsa efectului cinacalcetului asupra farmacocineticii D- sau L-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 imunosupresoarele, inclusiv ciclosporina și tacrolimus.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date clinice privind administrarea de cinacalcet la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe asupra gestației, parturii 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



Accord trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscurile posibile pentru făt.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cinacalcet este excretat în laptele uman. Cinacalcet 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 Accord.

#### 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**

Cinacalcet Accord poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dat fiind că au fost raportate amețeli și convulsii la pacienții care utilizează acest medicament (vezi pct. 4.4).

### **4.8 Reacții adverse**

#### a) Rezumatul profilului de siguranță

#### Hiperparatiroidism secundar, carcinom paratiroidian și hiperparatiroidism 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) Prezentarea tabelară 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 ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Incidența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente*	reacții de hipersensibilitate,
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	anorexie, scădere a apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	crize convulsive <sup>†</sup> , amețeli, paretezii, cefalee
Tulburări cardiace	Cu frecvență	agravare a insuficienței

	necunoscută*	cardiace <sup>†</sup> , prelungire a intervalului QT și aritmie ventriculară secundară hipocalcemiei <sup>†</sup>
Tulburări vasculare	Frecvente	hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	infecții ale tractului respirator superior, dispnee, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	greață, vărsături
	Frecvente	dispepsie, diaree, durere abdominală, durere la nivelul abdomenului superior, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	mialgie, spasme musculare, dorsalgii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	astenie
Investigații diagnostice	Frecvente	hipocalcemie <sup>†</sup> , hiperpotasemie, reducere a valorilor testosteronului

<sup>†</sup>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 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.

##### **Prelungire a intervalului QT și aritmie ventriculară secundară hipocalcemiei**

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

#### **d) Copii și adolescenți**

Siguranța utilizării Cinacalcet Accord pentru tratamentul HPT secundar la copii și adolescenți cu BRST dializați a fost evaluată în două studii clinice controlate randomizate și un studiu cu un singur braț (vezi pct. 5.1). Dintre toți subiecții pediatrici expuși la cinacalcet în studiile clinice un total de 19 subiecți (24,1%; 64,5 pe 100 subiect ani) au prezentat cel puțin o reacție adversă de tip hipocalcemie. S-a raportat un deces la un copil cu hipocalcemie severă dintr-un studiu clinic (vezi pct. 4.4).

Cinacalcet Accord trebuie utilizat la copii și adolescenți numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial.

### 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 din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

La pacienții adulți tratați prin dializă au fost administrate în condiții de siguranță doze crescute treptat de până la 300 mg o dată pe zi fără apariția de reacții adverse. O doză zilnică de 3,9 mg/kg a fost prescrisă la un copil/adolescent dializat într-un studiu clinic care a prezentat ulterior durere ușoară la stomac, greață și vărsături.

Supradozajul cu cinacalcet 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 plasmatică, 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 calciu al celulei principale a glandei paratiroidiene este reglatorul principal al secreției de PTH. Cinacalcetul este o substanță cu proprietăți calcimimetice, care scade direct valorile PTH, prin creșterea sensibilității receptorului sensibil la calciu la valoarea calciului extracelular. Reducerea valorii PTH este asociată cu o scădere concomitentă a calcemiei.

Reducerea valorilor PTH se corelează cu concentrația plasmatică de cinacalcet.

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

### **Hiperparatiroidism secundar**

#### Adulți

Trei studii clinice cu durată 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 pg/ml (77,8 pmol/l) pentru grupul tratat cu cinacalcet și 683 pg/ml (72,4 pmol/l) pentru grupul la care s-a administrat placebo. 66% dintre pacienți erau tratați cu analogi ai vitaminei D la intrarea în studiu, iar > 90% erau tratați cu chelatori de fosfați. La pacienții tratați cu cinacalcet s-au observat reduceri

semnificative ale PTHn, ale valorii serice a produsului calciu x fosfor (Ca x P), ale valorilor calciului și fosforului, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, toți pacienții beneficiind de îngrijiri standard, iar rezultatele au fost similare în toate cele 3 studii. În fiecare dintre aceste studii, criteriul final principal (procent de pacienți cu PTHn  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l)) a fost îndeplinit la 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 (dializă peritoneală comparativ cu hemodializă), de durata dializei și de eventuala administrare a analogilor de vitamină D. Reducerea valorilor PTH-ului a fost asociată cu reduceri nesemnificative 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 efectuate la pacienții cu BRC și HPT secundar care nu efectuează ședințe de dializă, indică faptul că cinacalcetul reduce valorile PTH-ului cu o valoare similară celei de la pacienții cu BRST și HPT secundar tratați prin dializă. Totuși, nu au fost stabilite eficacitatea, siguranța, dozele optime și țintele terapeutice în cazul tratamentul pacienților cu insuficiență renală în stadiul de predializă. Aceste studii arată că pacienții BRC care nu efectuează ședințe de dializă, cărora li se administrează cinacalcet, au un risc crescut de hipocalcemie, comparativ cu cei cu BRST tratați prin dializă, cărora li se administrează cinacalcet, probabil din cauza 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 administrarea de cinacalcet clorhidrat comparativ cu 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 prin dializă. Studiul nu și-a atins criteriul principal cu privire la reducerea demonstrată a riscului de mortalitate de orice cauză sau de evenimente cardiovasculare inclusiv infarct miocardic, spitalizare pentru angină pectorală instabilă, insuficiență cardiacă sau evenimente vasculare periferice (RR 0,93; ÎI 95%: 0,85, 1,02;  $p = 0,112$ ). După ajustarea pentru caracteristicile inițiale în cadrul unei analize secundare, RR pentru criteriul principal compus a fost de 0,88; ÎI 95%: 0,79, 0,97.

#### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea și siguranța cinacalcetului pentru tratamentul HPT secundar la copii și adolescenți cu BRST dializați au fost evaluate în două studii clinice controlate randomizate și un studiu cu un singur braț.

Studiul 1 a fost un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, în care 43 de pacienți cu vârsta de 6 la < 18 ani au fost randomizați să primească fie cinacalcet ( $n = 22$ ), fie placebo ( $n = 21$ ). Studiul a constat 13 într-o perioadă de 24 de săptămâni de creștere treptată a dozei urmată de o fază de evaluare a eficacității (FEE) de 6 săptămâni și o extensie de tip deschis de 30 de săptămâni. Vârsta medie la momentul inițial a fost de 13 ani (interval de 6 până la 18 ani). Majoritatea pacienților (91%) au utilizat analogi de vitamina D la momentul inițial. Concentrațiile medii (DS) ale PTHn la momentul inițial au fost 757,1 (440,1) pg/ml pentru grupul cinacalcet și 795,8 (537,9) pg/ml pentru grupul

placebo. Concentrațiile medii (DS) ale calcemiei corectate la momentul inițial au fost de 9,9 (0,5) mg/dl pentru grupul cinacalcet și 9,9 (0,6) mg/dl pentru grupul placebo. Media dozei zilnice maxime de cinacalcet a fost de 1,0 mg/kg și zi.

Procentul de pacienți care au atins obiectivul primar (reducere cu  $\geq 30\%$  față de valoarea inițială medie a PTHn-ului plasmatic în timpul FEE, săptămânile 25-30) a fost de 55% în grupul cu cinacalcet și 19,0% în grupul placebo ( $p = 0,02$ ). Concentrațiile medii ale calcemiei în timpul FEE au fost în intervalul normal pentru grupul de tratament cu cinacalcet. Acest studiu s-a încheiat mai devreme din cauza unui deces ca urmare a hipocalcemiei severe în grupul cinacalcet (vezi pct. 4.8).

Studiul 2 a fost un studiu de tip deschis, în care 55 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 până la < 18 ani (vârsta medie de 13 ani) au fost randomizați pentru a primi fie cinacalcet în plus față de îngrijirea standard (SOC,  $n = 27$ ), fie SOC singură ( $n = 28$ ). Majoritatea pacienților (75%) au utilizat analogi de vitamina D la momentul inițial. Concentrațiile medii (DS) PTHn la momentul inițial au fost de 946 (635) pg/ml pentru grupul cinacalcet + SOC și 1228 (732) pg/ml pentru grupul SOC. Concentrațiile medii (DS) corectate ale calciului seric la momentul inițial au fost de 9,8 (0,6) mg/dl pentru grupul cinacalcet + SOC și 9,8 (0,6) mg/dl pentru grupul SOC. 25 de subiecți au primit cel puțin o doză de cinacalcet și media dozei zilnice maxime de cinacalcet a fost de 0,55 mg/kg și zi. Studiul nu și-a atins obiectivul final primar (o reducere  $\geq 30\%$  față de valoarea inițială medie a PTHn-ului plasmatic în timpul FEE; săptămânile 17-20). Reducerea  $\geq 30\%$  față de valoarea inițială a valorilor plasmatice medii ale PTHn în timpul FEE a fost realizată de 22% dintre pacienții din grupul cinacalcet + SOC și 32% din pacienții din grupul SOC.

Studiul 3 a fost un studiu cu durata de 26 săptămâni, deschis, cu un singur braț, la pacienți cu vârsta de 8 luni până la < 6 ani (vârsta medie de 3 ani). Pacienții cărora li s-au administrat medicamente concomitente, despre care se știe că prelungesc intervalul QT corectat, au fost excluși din studiu. Greutatea medie uscată la momentul inițial a fost de 12 kg. Doza inițială de cinacalcet a fost de 0,20 mg/kg. Majoritatea pacienților (89%) au utilizat analogi de vitamina D la momentul inițial.

Șaptesprezece pacienți au primit cel puțin o doză de cinacalcet și 11 au efectuat cel puțin 12 săptămâni de tratament. Nici unul nu a avut calcemia corectată < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) pentru vârste cuprinse între 2 și 5 ani. Concentrațiile PTHn la momentul inițial au fost reduse cu  $\geq 30\%$  la 71% (12 din 17) dintre pacienții din studiu.

#### **Carcinom paratiroidian și hiperparatiroidism 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 cu  $\geq 1$  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 cu  $\geq 1$  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 valorilor 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

valoarea 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  $\geq 1$  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 Accord, concentrația plasmatică maximă a cinacalcetului este atinsă după aproximativ 2 până la 6 ore. Pe baza comparațiilor între studii, biodisponibilitatea absolută a cinacalcetului la pacienți în condiții de repaus alimentar a fost estimată la aproximativ 20-25%. Administrarea Cinacalcet Accord împreună cu alimente 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 plasmatică 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 concentrațiile plasmatice atinse clinic nu este nici inhibitor al altor enzime ale sistemului CYP, incluzând: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 și nici 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 extensiv prin oxidare, urmată de conjugare. Excreția renală a metaboliților a fost calea principală de eliminare a substanței marcate radioactiv. Aproximativ 80% din doză a fost regăsită în urină, iar 15% în materiile fecale.

### Liniaritate/non-liniaritate

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

### Relație(i) farmacocinetică/farmacodinamică

La scurt timp după administrare, PTH-ul începe să scadă, atingând valoarea minimă la aproximativ 2-6 ore după administrare, corespunzând cu atingerea  $C_{max}$  a cinacalcetului. Ulterior, o dată cu începerea scăderii concentrației plasmatice a 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 de o dată pe zi. Valorile PTH-ului în studiile clinice efectuate cu cinacalcet 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 precum și al celor tratați prin hemodializă sau dializă peritoneală este comparabil cu cel observat 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 hepatică moderată și de aproximativ 4 ori mai mare la cei cu insuficiență hepatică 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 parte, 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 în parte, nu este necesară nicio ajustare ulterioară a dozei în funcție de sex.

*Copii și adolescenți:*

Farmacocinetica cinacalcetului a fost studiată la pacienți copii și adolescenți cu BRST supuși dializei, cu vârșta între 3 și 17 ani. După o singură doză și doze multiple de cinacalcet administrate pe cale orală valorile concentrațiilor plasmatice de cinacalcet (valorile C<sub>max</sub> și ASC după normalizare pe doză și greutate) au fost similare cu cele observate la pacienții adulți.

A fost efectuată o analiză farmacocinetică populațională pentru a evalua efectele caracteristicilor demografice. Această analiză nu a evidențiat niciun impact semnificativ al vârștei, sexului, rasei, suprafeței corporale și greutății corporale asupra farmacocineticii cinacalcetului.

*Fumat:* clearance-ul cinacalcetului este mai mare la fumători decât la nefumători, posibil din cauza faptului că fumatul are efect inductor asupra metabolizării mediate 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 mai mare, pe baza ASC, decât doza maximă pentru HPT secundar. Nu s-au demonstrat efecte asupra fertilității la masculi sau femele la expuneri de până la 4 ori mai mari decât cele induse de administrarea la om a dozei de 180 mg pe 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 în cazul utilizării dozei maxime. În cazul în care femelele gestante aveau hipocalcemie severă, s-a constatat greutate scăzută a feteșilor. 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 CI50 pentru transportorul de serotonină și canalele KATP au fost găsite a fi de 7, respectiv 12 ori mai mari decât valorile CE50 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.

În studiile de toxicitate la câini tineri, s-a observat tremor secundar scăderii calciului seric, vărsături, scăderea greutatei corporale și a câștigului în greutate corporală, scăderea masei de celule roșii, ușoare scăderi ale parametrilor densitometriei osoase, lărgirea reversibilă a zonelor de creștere a oaselor lungi și modificările histologice limfoide (limitate la cavitatea toracică și atribuite emezii cronice). Toate aceste efecte au fost observate la o expunere sistemică, pe baza ASC, aproximativ echivalentă cu expunerea pacienților la doza maximă pentru HPT secundar.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

lactoză monohidrat  
celuloză microcristalină  
amidon pregelatinizat (porumb)  
crospovidonă  
stearat de magneziu  
talc

#### Filmul comprimatului

hipromeloză  
dioxid de titan (E171)  
lactoză monohidrat  
triacetină  
oxid galben de fer (E172)  
lac indigo carmin (E132)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioadă de valabilitate**

3 ani



#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC-PE-PVDC/Aluminiu cu 14 comprimate, 28 comprimate, 84 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7, 02-677  
Warszawa  
Polonia

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14268/2022/01-02-03

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări - Februarie 2017  
Data ultimei reînnoiri a autorizației – Ianuarie 2022

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2022