

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cinacalcet Glenmark 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cinacalcet Glenmark 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cinacalcet Glenmark 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*30 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreuro de cinacalcet equivalente a 30 mg de cinacalcet.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido de 30 mg contiene 2,2 mg de lactosa monohidrato.

*60 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreuro de cinacalcet equivalente a 60 mg de cinacalcet.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido de 60 mg contiene 4,5 mg de lactosa monohidrato.

*90 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreuro de cinacalcet equivalente a 90 mg de cinacalcet.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido de 90 mg contiene 6,7 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

*30 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cinacalcet Glenmark son comprimidos verdes, con forma oval, biconvexos, recubiertos con película, marcados con un '30' en una cara y planos en la otra cara, con una longitud de 9,8 mm ( $\pm 0.2$  mm) y una anchura de 6,2 mm ( $\pm 0.2$  mm).

*60 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cinacalcet Glenmark son comprimidos verdes, con forma oval, biconvexos, recubiertos con película, marcados con un '60' en una cara y planos en la otra cara, con una longitud de 12,4 mm ( $\pm 0.2$  mm) y una anchura de 7,8 mm ( $\pm 0.2$  mm).

*90 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cinacalcet Glenmark son comprimidos verdes, con forma oval, biconvexos, recubiertos con película, marcados con un '90' en una cara y planos en la otra cara, con una longitud de 14,2 mm ( $\pm 0.2$  mm) y una anchura de 8,9 mm ( $\pm 0.2$  mm).

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Hiperparatiroidismo secundario

*Adultos*

Tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en diálisis.

#### *Población pediátrica*

Tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en niños de 3 años de edad o mayores con insuficiencia renal crónica en diálisis en los que el HPT secundario no está adecuadamente controlado con el tratamiento habitual (ver sección 4.4).

Cinacalcet Glenmark se puede utilizar como parte de un régimen terapéutico que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda (ver sección 5.1).

#### Carcinoma paratiroideo e hiperparatiroidismo primario en adultos

Reducción de la hipercalcemia en pacientes adultos con:

- carcinoma de paratiroides

HPT primario para los que, según sus niveles de calcio sérico, estaría indicada la paratiroidectomía (según las principales guías de tratamiento) pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

### **4.2. Posología y forma de administración**

#### Posología

##### Hiperparatiroidismo secundario

Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día. La dosis de Cinacalcet Glenmark se debe ajustar cada 2 - 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día para lograr una concentración de hormona paratiroidea (PTH) de 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) en la determinación de PTH intacta (iPTH). Los niveles de PTH se han de evaluar por lo menos 12 horas después de la dosis de Cinacalcet Glenmark. Se deben consultar las pautas terapéuticas actualmente vigentes.

La PTH se debe determinar de 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis de Cinacalcet Glenmark. Durante el tratamiento de mantenimiento se debe determinar la PTH aproximadamente cada 1 - 3 meses. Se puede utilizar la PTH intacta (iPTH) o la PTH biointacta (biPTH) para medir las concentraciones de PTH; el tratamiento con Cinacalcet Glenmark no modifica la relación entre iPTH y biPTH.

#### *Ajuste de dosis basado en los niveles de calcio sérico*

Los niveles de calcio sérico se deben determinar y controlar frecuentemente y deben estar por encima del límite inferior del rango normal para administrar la primera dosis de Cinacalcet Glenmark (ver sección 4.4). El rango normal de calcio puede variar según los métodos utilizados por su laboratorio.

Durante el ajuste de la dosis y durante la semana siguiente al inicio o ajuste de la dosis de Cinacalcet Glenmark los niveles séricos de calcio deben determinarse regularmente. Una vez que se ha establecido la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe medirse aproximadamente mensualmente.

En caso de que los niveles séricos de calcio caigan por debajo de 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) y/o se presenten síntomas de hipocalcemia, se recomienda la siguiente pauta:

| Valor del calcio sérico o síntomas clínicos de hipocalcemia                                                                                   | Recomendaciones                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) y > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), o en presencia de síntomas clínicos de hipocalcemia                                      | Se pueden utilizar quelantes de fósforo que contengan calcio, análogos de la vitamina D y/o ajustar las concentraciones de calcio del líquido de diálisis para aumentar el calcio sérico según el criterio clínico.                                       |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) y > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) o los síntomas de hipocalcemia persisten pese a los intentos de aumentar el calcio sérico | Reducir o interrumpir la dosis de cinacalcet.                                                                                                                                                                                                             |
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) o los síntomas de hipocalcemia persisten y no se puede aumentar la dosis de Vitamina D                               | Interrumpir la administración de cinacalcet hasta que los niveles de calcio sérico alcancen los 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) y/o los síntomas de hipocalcemia se hayan resuelto.<br>El tratamiento se debe reiniciar utilizando la dosis inicial de cinacalcet. |

#### *Población pediátrica*

El calcio sérico corregido debe estar en el rango superior o ser superior al intervalo de referencia especificado según la edad antes de la administración de la primera dosis de Cinacalcet Glenmark, y debe vigilarse estrechamente (ver sección 4.4). El rango de calcio normal varía según los métodos utilizados por su laboratorio y la edad del niño/paciente.

La dosis inicial recomendada para niños de  $\geq 3$  años a  $<18$  años es  $\leq 0,20$  mg/kg una vez al día en función del peso del paciente (ver tabla 1).

La dosis se puede aumentar para alcanzar un rango de iPTH objetivo deseado. La dosis se debe aumentar secuencialmente a través de los niveles de dosis disponibles (ver tabla 1) no más frecuentemente que cada 4 semanas. La dosis puede aumentarse hasta una dosis máxima de 2,5 mg/kg/día, sin exceder una dosis diaria total de 180 mg.

**Tabla 1. Dosis diaria de Cinacalcet Glenmark en pacientes pediátricos**

| Peso paciente (Kg) | Dosis inicial (mg) | Niveles de dosis secuenciales disponibles (mg) |
|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|
| 10 a < 12,5        | 1                  | 1, 2,5, 5, 7,5, 10 y 15                        |
| $\geq 12,5$ a < 25 | 2,5                | 2,5, 5, 7,5, 10, 15 y 30                       |
| $\geq 25$ a < 36   | 5                  | 5, 10, 15, 30 y 60                             |
| $\geq 36$ a < 50   |                    | 5, 10, 15, 30, 60 y 90                         |
| $\geq 50$ a < 75   | 10                 | 10, 15, 30, 60, 90 y 120                       |
| $\geq 75$          | 15                 | 15, 30, 60, 90, 120 y 180                      |

#### *Ajuste de dosis basado en niveles de PTH*

Los niveles de PTH deben evaluarse al menos 12 horas después de la toma de dosis de Cinacalcet Glenmark y la iPTH se debe medir de 1 a 4 semanas después del inicio o del ajuste de la dosis de Cinacalcet Glenmark.

La dosis se debe ajustar en función de iPTH como se muestra a continuación:

- Si la iPTH es  $<150$  pg / ml (15,9 pmol/l) y  $\geq 100$  pg/ml (10,6 pmol/l), disminuya la dosis de Cinacalcet Glenmark a la siguiente dosis más baja.
- Si la iPTH  $<100$  pg / ml (10,6 pmol/l) suspenda el tratamiento con Cinacalcet Glenmark, vuelva a empezar Cinacalcet Glenmark con la próxima dosis más baja una vez que la iPTH sea  $> 150$  pg/ml (15,9 pmol/l). Si el tratamiento con Cinacalcet Glenmark se ha interrumpido durante más de 14 días, vuelva a empezar con la dosis inicial recomendada.

#### *Ajuste de dosis basado en los niveles de calcio sérico*

El calcio sérico debe medirse 1 semana después del inicio o ajuste de la dosis de Cinacalcet Glenmark.

Una vez que se ha establecido la dosis de mantenimiento, se recomienda la medición semanal del calcio sérico. Los niveles séricos de calcio en pacientes pediátricos deben mantenerse dentro del rango normal. Si los niveles de calcio en el suero disminuyen por debajo del rango normal o si se presentan síntomas de hipocalcemia, se deben tomar los pasos de ajuste de dosis apropiados como se muestra en la tabla 2 a continuación:

**Tabla 2. Ajuste de dosis en pacientes pediátricos  $\geq 3$  a  $< 18$  años de edad**

| Valor de calcio sérico corregido o síntomas clínicos de hipocalcemia                                                                                                                    | Dosis recomendadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| El calcio sérico corregido es igual o inferior al límite inferior normal de edad especificado<br>o<br>si se presentan síntomas de hipocalcemia, independientemente del nivel de calcio. | Detenga el tratamiento con Cinacalcet Glenmark. *<br><br>Administre suplementos de calcio, quelantes de fosfato que contengan calcio y/o análogos de vitamina D, según lo indicado clínicamente.                                                                                                                                         |
| El calcio sérico total corregido está por encima del límite inferior normal de edad especificado,<br>y<br>Los síntomas de hipocalcemia se han resuelto                                  | Vuelva a empezar con la siguiente dosis más baja. Si el tratamiento con Cinacalcet Glenmark se ha interrumpido durante más de 14 días, vuelva a empezar con la dosis inicial recomendada.<br><br>Si el paciente estaba recibiendo la dosis más baja (1 mg/día) antes de la interrupción, vuelva a empezar con la misma dosis (1 mg/día). |

\*Si se ha detenido la dosis, el calcio sérico corregido debe medirse de 5 a 7 días.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cinacalcet Glenmark en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en niños menores de 3 años. No hay suficientes datos disponibles.

#### Cambio de etelcalcetida a Cinacalcet Glenmark

El cambio de etelcalcetida a Cinacalcet Glenmark y el periodo de lavado adecuado no se han estudiado en pacientes. En pacientes que han interrumpido el tratamiento con etelcalcetida, no se debe iniciar el tratamiento con Cinacalcet Glenmark hasta después de haber finalizado al menos tres sesiones consecutivas de hemodiálisis, momento en el que se deberá medir el calcio sérico. Asegúrese de que los niveles de calcio sérico se encuentran en el intervalo de normalidad antes de iniciar el tratamiento con Cinacalcet Glenmark (ver las secciones 4.4 y 4.8).

#### Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

##### *Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

La dosis inicial recomendada de Cinacalcet Glenmark para adultos es 30 mg dos veces al día. La dosis de Cinacalcet Glenmark se debe ajustar cada 2 - 4 semanas, pasando por dosis secuenciales de 30 mg dos veces al día, 60 mg dos veces al día, 90 mg dos veces al día y 90 mg tres o cuatro veces al día, según se necesite para reducir la concentración de calcio sérico hasta el límite superior de normalidad o por debajo de éste. La dosis máxima utilizada en ensayos clínicos fue de 90 mg cuatro veces al día.

El calcio sérico se debe determinar durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis de Cinacalcet Glenmark. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el calcio sérico se debe determinar cada 2 - 3 meses. Después del ajuste hasta la dosis máxima de Cinacalcet Glenmark, los

niveles de calcio sérico se determinarán periódicamente; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes, se considerará la interrupción del tratamiento con Cinacalcet Glenmark (ver sección 5.1).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cinacalcet Glenmark en el tratamiento del carcinoma de paratiroides y el hiperparatiroidismo primario en niños. No se dispone de datos.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario modificar la dosis inicial. Cinacalcet Glenmark se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave y se debe controlar estrechamente al paciente durante la etapa de ajuste de dosis y durante el tratamiento (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben ingerir enteros y no se deben masticarse, triturarse o dividirse.

Se recomienda tomar Cinacalcet Glenmark con la comida o poco después de comer, ya que los estudios realizados han demostrado que la biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se toma con alimentos (ver sección 5.2).

Para aquellos niños que requieren dosis menores a 30 mg o que no pueden tragar los comprimidos, se debe verificar el uso de alternativas, por ejemplo, granulados, para conocer su disponibilidad.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipocalcemia (ver secciones 4.2 y 4.4).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Calcio sérico

Se han notificado acontecimientos que han puesto en peligro la vida y desenlaces mortales asociados con hipocalcemia en pacientes adultos y pediátricos tratados con cinacalcet. Las manifestaciones de hipocalcemia pueden incluir parestesias, mialgias, calambres, tetania y convulsiones. Las disminuciones del calcio sérico pueden también prolongar el intervalo QT, resultando en una potencial arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y de arritmia ventricular en pacientes tratados con cinacalcet (ver sección 4.8). Se recomienda precaución en los pacientes con otros factores de riesgo que puedan prolongar el intervalo QT tales como pacientes con síndrome congénito de QT largo o pacientes que estén recibiendo medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Puesto que cinacalcet reduce el calcio sérico, los pacientes se deben someter a una estrecha monitorización para detectar la aparición de hipocalcemia (ver sección 4.2). Los niveles de calcio sérico se deben determinar durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de cinacalcet.

#### *Adultos*

El tratamiento con cinacalcet no se debe iniciar en pacientes con niveles de calcio sérico (corregido por albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en diálisis a los que se administró cinacalcet, presentaron al menos un valor de calcio sérico por debajo de 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

### *Población pediátrica*

Cinacalcet solo debe iniciarse para el tratamiento del HPT secundario en niños  $\geq 3$  años con insuficiencia renal crónica en diálisis, en quienes el HPT secundario no se controla adecuadamente con el tratamiento estándar, y cuando el los niveles de calcio sérico estén en el rango superior del intervalo de referencia específico por la edad.

Durante el tratamiento con cinacalcet se deben controlar estrechamente los niveles de calcio sérico (ver sección 4.2) y el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. No inicie cinacalcet ni aumente la dosis si se sospecha de incumplimiento.

Antes de iniciar cinacalcet y durante el tratamiento, considere los riesgos y beneficios del tratamiento y la capacidad del paciente para cumplir con las recomendaciones para controlar y controlar el riesgo de hipocalcemia.

Informar a los pacientes pediátricos y/o sus cuidadores sobre los síntomas de la hipocalcemia y sobre la importancia del cumplimiento de las instrucciones sobre la monitorización del calcio sérico, la posología y la forma de administración.

### *Pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis*

Cinacalcet no está indicado en pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis. Los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos con insuficiencia renal crónica que no están en diálisis, en tratamiento con cinacalcet, tienen un mayor riesgo de hipocalcemia (niveles de calcio sérico  $< 8,4$  mg/dl [2,1 mmol/l]) comparados con los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis en tratamiento con cinacalcet, lo que puede ser debido a unas concentraciones de calcio basales inferiores y/o a la presencia de función renal residual.

### Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con cinacalcet (ver sección 4.8). El umbral para las convulsiones se reduce mediante reducciones significativas en los niveles séricos de calcio. Por lo tanto, los niveles séricos de calcio deben controlarse de cerca en pacientes que reciben cinacalcet, particularmente en pacientes con antecedentes de un trastorno convulsivo.

### Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Se han notificado casos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con la función cardíaca deteriorada, en los que no ha podido ser completamente excluida una relación causal con cinacalcet y que pueden estar mediados por disminuciones de los niveles de calcio sérico (ver sección 4.8).

### Administración concomitante con otros medicamentos

Administre Cinacalcet Glenmark con precaución en pacientes que reciben otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico. Controle de cerca el calcio sérico (ver sección 4.5).

Los pacientes que reciben Cinacalcet Glenmark no deben recibir etelcalcetida. La administración concomitante puede provocar hipocalcemia grave.

### General

Se puede desarrollar enfermedad ósea adinámica si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos por debajo de aproximadamente 1,5 veces el límite superior de la normalidad al determinarse con el método de la iPTH. Si los niveles de PTH disminuyen por debajo del intervalo recomendado en pacientes tratados con

cinacalcet, la dosis de cinacalcet y/o de análogos de vitamina D, se debe reducir o interrumpir el tratamiento.

#### Niveles de testosterona

Los niveles de testosterona muchas veces están por debajo del intervalo de normalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica. En un ensayo clínico de pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en diálisis, los niveles de testosterona libre disminuyeron una mediana del 31,3% en los pacientes tratados con cinacalcet y un 16,3% en los pacientes tratados con placebo después de 6 meses de tratamiento. No se observó ninguna reducción adicional en las concentraciones de testosterona libre y total en los pacientes tratados con cinacalcet en la fase de extensión abierta de este ensayo, durante un periodo de 3 años. Se desconoce la importancia clínica de estas reducciones de la testosterona sérica.

#### Insuficiencia hepática

Debido a la posibilidad de que los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child-Pugh) presenten concentraciones plasmáticas de cinacalcet de entre 2 a 4 veces más altas, en estos pacientes Cinacalcet Glenmark se debe usar con precaución y los pacientes deben ser estrechamente controlados durante el tratamiento (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento..

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Medicamentos conocidos por reducir el calcio sérico

La administración concomitante de otros medicamentos que se sabe que reducen el calcio sérico y cinacalcet puede aumentar el riesgo de hipocalcemia (ver sección 4.4). Los pacientes que reciben cinacalcet no deben recibir etelcalcetida (ver sección 4.4).

#### Efecto de otros medicamentos sobre cinacalcet

Cinacalcet se metaboliza en parte por la enzima CYP3A4. La administración concomitante con 200 mg dos veces al día de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, provocó un aumento de aproximadamente 2 veces la concentración de cinacalcet. Puede ser necesario ajustar la dosis de cinacalcet si un paciente tratado con cinacalcet empieza o interrumpe un tratamiento con un inhibidor potente (p.ej. ketoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) o inductor (p.ej. rifampicina) de esta enzima.

Existen datos *in vitro* que indican que cinacalcet se metaboliza parcialmente por CYP1A2. Fumar induce CYP1A2; se ha observado que el aclaramiento de cinacalcet era de un 36-38% más alto en fumadores que en no fumadores. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores de CYP1A2 (p.ej. fluvoxamina, ciprofloxacino) sobre los niveles plasmáticos de cinacalcet. Pueden ser necesarios ajustes de dosis si un paciente empieza o deja de fumar o en el caso de inicio o interrupción de tratamientos concomitantes con inhibidores potentes de CYP1A2.

**Carbonato cálcico:** la administración concomitante de carbonato de calcio (dosis única de 1.500 mg) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

**Sevelámero:** la administración concomitante de sevelámero (2.400 mg tres veces al día) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

*Pantoprazol*: la administración concomitante de pantoprazol (80 mg diarios) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

#### Efecto de cinacalcet sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la enzima P450 2D6 (CYP2D6): cinacalcet es un inhibidor potente de CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes cuando se administra cinacalcet con sustancias, metabolizadas de forma predominante por CYP2D6, de margen terapéutico estrecho y que requieran ajuste individual de la dosis (p.ej. flecainida, propafenona, metoprolol, desipramina, nortriptilina, clomipramina).

*Desipramina*: la administración concomitante de 90 mg de cinacalcet una vez al día con 50 mg de desipramina, antidepresivo tricíclico metabolizado principalmente por CYP2D6, incrementó significativamente la exposición a desipramina 3,6 veces (90% IC 3,0; 4,4) en metabolizadores rápidos para CYP2D6.

*Dextrometorfano*: Dosis múltiples de 50 mg de cinacalcet incrementaron 11 veces el AUC de 30 mg de dextrometorfano (metabolizado principalmente por CYP2D6) en metabolizadores rápidos para CYP2D6..

*Warfarina*: dosis orales múltiples de cinacalcet no modificaron la farmacocinética ni la farmacodinámica (medida por el tiempo de protrombina y el factor VII de coagulación) de la warfarina.

La falta de efecto de cinacalcet sobre la farmacocinética de R- y S-warfarina y la ausencia de autoinducción tras dosis múltiples en pacientes indican que cinacalcet no es un inductor de CYP3A4, CYP1A2 ni CYP2C9 en humanos.

*Midazolam*: la administración concomitante de cinacalcet (90 mg) y midazolam, sustrato de CYP3A4 y CYP3A5, por vía oral (2 mg), no produjo una variación en la farmacocinética de midazolam. Estos datos sugieren que cinacalcet no altera la farmacocinética de los medicamentos metabolizados por CYP3A4 y CYP3A5, tales como ciertos inmunosupresores entre los que se incluyen ciclosporina y tacrolimus.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo postnatal. En estudios realizados con ratas y conejos gestantes no se han observado toxicidades embrionarias ni fetales a excepción de una disminución en el peso fetal de las ratas a dosis asociadas con toxicidad en las madres (ver sección 5.3). cinacalcet se debe administrar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si cinacalcet se excreta en la leche materna. Cinacalcet se excreta en la leche de ratas lactantes con una relación leche/plasma elevada. Después de una valoración detenida de la relación beneficio/riesgo, se debe decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento con cinacalcet.

### Fertilidad

No hay datos clínicos del efecto de cinacalcet sobre la fertilidad. En estudios con animales no se observaron efectos sobre la fertilidad.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cinacalcet Glenmark puede tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se han notificado mareos y convulsiones en pacientes que recibían este medicamento (ver sección 4.4).

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

##### Hiperparatiroidismo secundario, carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

En base a los datos disponibles de pacientes que recibieron cinacalcet en estudios controlados con placebo y en estudios de un solo brazo, las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron náuseas y vómitos. Las náuseas y vómitos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter transitorio en la mayoría de pacientes. La interrupción del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas fue principalmente debida a las náuseas y los vómitos.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, consideradas como, al menos, posiblemente atribuibles al tratamiento con cinacalcet en los estudios controlados con placebo y los estudios de un solo brazo, basándose en la valoración de la mejor evidencia de causalidad, se detallan a continuación según el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es:

| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>  | <b>Frecuencia</b>       | <b>Reacción adversa</b>                                         |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                 | Frecuentes*             | Reacciones de hipersensibilidad                                 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición        | Frecuentes              | Anorexia                                                        |
|                                                     |                         | Disminución del apetito                                         |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Frecuentes              | Convulsiones†                                                   |
|                                                     |                         | Mareo                                                           |
|                                                     |                         | Parestesia                                                      |
|                                                     |                         | Dolor de cabeza                                                 |
| Trastornos cardiacos                                | Frecuencia no conocida* | Empeoramiento de insuficiencia cardíaca†                        |
|                                                     |                         | QT prolongado y arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia† |
| Trastornos vasculares                               | Frecuentes              | Hipotensión                                                     |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes              | Infección de las vías respiratorias altas                       |
|                                                     |                         | Disnea                                                          |
|                                                     |                         | Tos                                                             |
| Trastornos gastrointestinales                       | Muy frecuentes          | Náuseas                                                         |
|                                                     |                         | Vómitos                                                         |
|                                                     | Frecuentes              | Dispepsia                                                       |
|                                                     |                         | Diarrea                                                         |
|                                                     |                         | Dolor abdominal                                                 |
|                                                     |                         | Dolor abdominal – superior                                      |
|                                                     |                         | Estreñimiento                                                   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Frecuentes              | Erupción cutánea                                                |

|                                                                   |            |                                             |
|-------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Frecuentes | Mialgia                                     |
|                                                                   |            | Espasmos musculares                         |
|                                                                   |            | Dolor de espalda                            |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Astenia                                     |
| Exploraciones complementarias                                     | Frecuentes | Hipocalcemia†                               |
|                                                                   |            | Hiperpotasemia                              |
|                                                                   |            | Disminución de los niveles de testosterona† |

†ver sección 4.4

\*ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Durante el uso de cinacalcet post-comercialización se han identificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y urticaria. Las frecuencias de términos preferentes que incluyan angioedema y urticaria no se pueden estimar a partir de los datos disponibles.

#### *Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca*

Durante la farmacovigilancia postcomercialización, se han notificado casos idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca ya existente tratados con cinacalcet, la frecuencia de los cuales no se puede estimar a partir de los datos disponibles.

#### *QT prolongado y arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia*

Durante el uso de cinacalcet tras su comercialización, se han identificado casos de QT prolongado y arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia, la frecuencia de los cuales no se puede estimar a partir de los datos disponibles (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

Cinacalcet Glenmark no está indicado en niños para el tratamiento de HPT secundario ya que no se han establecido datos de seguridad y eficacia. Se notificó un desenlace mortal en un paciente con hipocalcemia grave participante en un ensayo clínico pediátrico (ver sección 4.4).

La seguridad de cinacalcet para el tratamiento del HPT secundario en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica que reciben diálisis se evaluó en dos estudios controlados aleatorios y un estudio de brazo único (ver sección 5.1). Entre todos los pacientes pediátricos expuestos a cinacalcet en estudios clínicos, un total de 19 sujetos (24.1%, 64.5 por 100 sujetos al año) tuvieron al menos un efecto adverso de hipocalcemia. Se informó del desenlace fatal en un ensayo clínico pediátrico con hipocalcemia grave (ver sección 4.4).

Cinacalcet se debe utilizar en pacientes pediátricos solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

Dosis de hasta 300 mg una vez al día se han administrado de forma segura a pacientes adultos en diálisis sin presentar acontecimientos adversos. En un estudio clínico se prescribió a un paciente pediátrico sometido a diálisis una dosis diaria de 3,9 mg/kg que le causó dolor leve de estómago, náuseas y vómitos.

La sobredosis de cinacalcet puede provocar hipocalcemia. En caso de sobredosis, el paciente se debe someter a vigilancia para detectar los signos y síntomas de hipocalcemia, para la cual está indicado un tratamiento sintomático y de soporte. Puesto que cinacalcet presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no es un tratamiento eficaz para la sobredosis.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Homeostasis del calcio, agentes antiparatiroideos. Código ATC: H05BX01.

##### Mecanismo de acción

El receptor sensible al calcio en la superficie de la célula principal de la paratiroides es el principal regulador de la secreción de PTH. Cinacalcet es un medicamento calcimimético que reduce directamente las concentraciones de PTH al incrementar la sensibilidad de este receptor al calcio extracelular. La reducción de la PTH se asocia a un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio.

Las reducciones de las concentraciones de PTH se correlacionan con la concentración de cinacalcet.

Una vez alcanzado el estado de equilibrio, las concentraciones séricas de calcio permanecen constantes a lo largo del intervalo de dosis.

##### Hiperparatiroidismo secundario

###### *Adultos*

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de 6 meses de duración en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y PTH secundario no controlado (n = 1,136). Las características demográficas y basales fueron representativas de la población de pacientes dializados con PTH secundario. Las concentraciones basales medias de iPTH de los 3 estudios fueron de 733 y 683 pg/ml (77,8 y 72,4 pmol/l) para los grupos tratados con cinacalcet y placebo, respectivamente. El 66% de los pacientes recibía análogos de vitamina D en el momento de entrar en el estudio y > 90% recibía quelantes del fósforo. Se observaron reducciones significativas de la iPTH, producto calcio-fósforo (Ca x P), calcio y fósforo en suero en los pacientes tratados con cinacalcet al comparar con los pacientes tratados con placebo que recibieron los cuidados habituales; los resultados fueron concordantes entre los 3 estudios. En cada uno de los estudios, el objetivo principal (proporción de pacientes con una iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) se alcanzó en el 41%, 46% y 35% de los pacientes tratados con cinacalcet, y del 4%, 7% y 6% en los pacientes tratados con placebo. Aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con cinacalcet logró una reducción  $\geq$  30% de los niveles de iPTH y este efecto se observó en todo el espectro de niveles basales de iPTH. Las reducciones medias en Ca x P, calcio y fósforo sérico fueron del 14%, 7% y 8% respectivamente.

Las reducciones de iPTH y Ca x P se mantuvieron durante períodos de tratamiento de hasta 12 meses. Cinacalcet disminuyó los niveles de iPTH y Ca x P, calcio y fósforo, independientemente del nivel basal de iPTH o Ca x P, modalidad de diálisis (diálisis peritoneal o hemodiálisis), duración de la diálisis y administración o no de análogos de vitamina D.

Las reducciones de PTH se asociaron a reducciones no significativas de marcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del hueso, N-telopéptido, recambio óseo y fibrosis ósea). En análisis post-hoc de datos agrupados de estudios clínicos de 6 y 12 meses de duración, las estimaciones de Kaplan-Meier de

fractura ósea y paratiroidectomía fueron menores en el grupo tratado con cinacalcet que en el grupo control.

Los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal crónica y PTH secundario no sometidos a diálisis, indican que cinacalcet reduce los niveles de PTH de forma similar que en los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y PTH secundario. Sin embargo, en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal en prediálisis no se ha establecido la eficacia, seguridad, dosis óptima y los objetivos del tratamiento. Estos ensayos muestran que los pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis, en tratamiento con cinacalcet, presentan un riesgo mayor de sufrir hipocalcemia que los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, lo que puede deberse a concentraciones basales inferiores de calcio y/o a la presencia de función renal residual.

El estudio EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) fue un estudio aleatorizado, doble ciego que evaluó el tratamiento con cinacalcet versus placebo en la reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares en 3.883 pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica que recibían diálisis. El estudio no alcanzó su objetivo principal de demostrar una reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa o eventos cardiovasculares incluyendo infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o evento vascular periférico (HR 0,93; 95% IC: 0,85 – 1,02;  $p = 0,112$ ). En un análisis secundario, tras ajustar por las características basales, el HR para la variable principal compuesta fue 0,88; IC 95%: 0,79; 0,97.

#### *Población pediátrica*

La eficacia y la seguridad de cinacalcet para el tratamiento del PTH secundario en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica que reciben diálisis se evaluaron en dos estudios aleatorios controlados y un estudio de un solo brazo.

El estudio 1 fue un estudio doble ciego, controlado con placebo en el que 43 pacientes de edades comprendidas entre 6 y < 18 años fueron aleatorizados a recibir cinacalcet ( $n = 22$ ) o placebo ( $n = 21$ ). El estudio consistió en un periodo de 24 semanas de titulación de dosis seguido de una fase de evaluación de la eficacia (FEE) de 6 semanas y una fase de extensión de diseño abierto de 30 semanas. La edad media en la situación basal fue de 13 años (rango de 6 a 18 años). La mayoría de los pacientes (91%) recibían análogos de la vitamina D en la situación basal. La media (DE) de las concentraciones de iPTH en el basal fue 757,1 (440,1) pg/ml para el grupo de cinacalcet y 795,8 (537,9) pg/ml en el grupo placebo. La media (DE) de las concentraciones de calcio sérico corregido total en la situación basal fue 9,9 (0,5) mg/dl en el grupo de cinacalcet y 9,9 (0,6) mg/dl en el grupo placebo. La dosis media máxima diaria de cinacalcet fue 1,0 mg/kg/día.

El porcentaje de pacientes que alcanzaron el punto final primario (reducción  $\geq 30\%$  del valor inicial en iPTH plasmático promedio durante la fase de evaluación de eficacia, semanas 25 a 30) fue del 55% en el grupo cinacalcet y del 19,0% en el grupo placebo ( $p = 0,02$ ). Los niveles medios de calcio sérico durante la fase de evaluación de eficacia estuvieron dentro del rango normal para el grupo de tratamiento con cinacalcet. Este estudio finalizó temprano debido a una muerte con hipocalcemia grave en el grupo cinacalcet (ver sección 4.8).

El estudio 2 fue un estudio abierto en el que 55 pacientes de edades comprendidas entre los 6 y < 18 años (media de 13 años) fueron aleatorizados a recibir cinacalcet más tratamiento estándar ( $n = 27$ ) o únicamente tratamiento estándar ( $n = 28$ ). La mayoría de los pacientes (75%) recibían análogos de la vitamina D en la situación basal. La media (DE) de las concentraciones de iPTH en el nivel basal fueron 946 (635) pg/ml para el grupo tratado con cinacalcet más tratamiento estándar y 1.228 (732) pg/ml para el grupo de tratamiento estándar. La media (DE) de las concentraciones de calcio sérico corregido total en la situación basal fueron 9,8 (0,6) mg/dl para el grupo de cinacalcet más tratamiento estándar y de 9,8 (0,6) mg/dl para el grupo de tratamiento estándar. 25 sujetos recibieron al menos una dosis de cinacalcet y la dosis media máxima diaria de cinacalcet fue 0,55 mg/kg/día. El estudio no alcanzó su objetivo principal (reducción  $\geq 30\%$  desde la situación basal en la media de iPTH plasmática durante la FEE; semanas 17 a 20). La reducción  $\geq 30\%$  desde la situación basal en la media de iPTH plasmática durante la FEE fue alcanzada por el 22 %

de los pacientes en el grupo de cinacalcet más tratamiento estándar y en el 32 % de los pacientes en el grupo de tratamiento estándar.

El Estudio 3 fue un estudio de seguridad de un solo brazo, abierto, de 26 semanas, en pacientes de 8 meses a <6 años (edad promedio de 3 años). Los pacientes que recibieron medicamentos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT corregido se excluyeron del estudio. El peso medio al inicio del estudio fue de 12 kg. La dosis inicial de cinacalcet fue de 0,20 mg/kg. La mayoría de los pacientes (89 %) usaban análogos de vitamina D al inicio del estudio.

Diecisiete pacientes recibieron al menos una dosis de cinacalcet y 11 completaron al menos 12 semanas de tratamiento. Ninguno había corregido el calcio sérico <8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) para edades de 2-5 años. Las concentraciones de iPTH desde el inicio se redujeron en  $\geq 30$  % en el 71% (12 de 17) de los pacientes en el estudio.

### Carcinoma paratiroideo e hiperparatiroidismo primario

En un ensayo, 46 pacientes adultos (29 con carcinoma de paratiroides y 17 con hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia grave en los que la paratiroidectomía había fracasado o estaba contraindicada), recibieron cinacalcet durante un máximo de 3 años (328 días de media en pacientes con carcinoma de paratiroides y 347 días en pacientes con hiperparatiroidismo primario). Cinacalcet se administró a dosis entre 30 mg dos veces al día y 90 mg cuatro veces al día. El objetivo principal del ensayo era la reducción del calcio sérico de  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). En pacientes con carcinoma paratiroideo, los valores medios de calcio sérico disminuyeron de 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l), mientras que en los pacientes con hiperparatiroidismo primario los valores de calcio sérico disminuyeron de 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l). En 18 de 29 pacientes (62%) con carcinoma paratiroideo y en 15 de 17 pacientes (88 %) con hiperparatiroidismo primario, se logró una reducción del calcio sérico de  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

En un estudio controlado con placebo de 28 semanas, se incluyeron 67 pacientes adultos con hiperparatiroidismo primario que cumplían los criterios para paratiroidectomía, en base al calcio sérico corregido total ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) pero  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)), pero que no pudieron ser sometidos a paratiroidectomía. El tratamiento con cinacalcet se inició a una dosis de 30 mg dos veces al día y se ajustó para mantener la concentración de calcio sérico corregido total dentro del rango de normalidad. Un porcentaje significativamente mayor de los pacientes tratados con cinacalcet alcanzó una concentración media de calcio sérico corregido total  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) y una disminución respecto al nivel basal  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) en la concentración media de calcio sérico corregido total, en comparación con los pacientes tratados con placebo (75,8 % frente a 0 % y 84,8 % frente a 5,9 % respectivamente).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración oral de Cinacalcet Glenmark, la concentración plasmática máxima de cinacalcet se alcanza aproximadamente a las 2-6 horas. Basándose en estudios comparativos, la biodisponibilidad absoluta de cinacalcet en sujetos en ayunas se estimó entre el 20-25%. La administración de Cinacalcet Glenmark con alimentos aumenta la biodisponibilidad de cinacalcet en un 50-80%. Los incrementos de la concentración plasmática de cinacalcet son similares, independientemente del contenido graso de la comida.

Para dosis por encima de 200 mg, la absorción se saturó probablemente debido a la baja solubilidad.

### Distribución

El volumen de distribución es alto (aproximadamente 1.000 litros), lo que indica una amplia distribución. Cinacalcet se une a proteínas plasmáticas en un 97% aproximadamente y se distribuye mínimamente dentro de los glóbulos rojos. Después de su absorción, las concentraciones de cinacalcet disminuyen según

un patrón bifásico, con una semivida inicial de unas 6 horas y una semivida terminal de 30-40 horas. Al cabo de 7 días, se alcanzan concentraciones en estado de equilibrio del medicamento con una acumulación mínima. La farmacocinética de cinacalcet no experimenta cambios con el tiempo.

### Biotransformación

Cinacalcet se metaboliza por múltiples enzimas, principalmente CYP3A4 y CYP1A2 (la contribución de CYP1A2 no ha sido caracterizada clínicamente). Los principales metabolitos circulantes son inactivos. Basándose en datos *in vitro*, cinacalcet es un inhibidor potente de CYP2D6, pero no es un inhibidor de otras enzimas CYP a las concentraciones alcanzadas clínicamente, incluyendo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, ni un inductor de CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

### Eliminación

Después de la administración de una dosis radiomarcada de 75 mg a voluntarios sanos, cinacalcet fue metabolizado rápida e intensamente mediante oxidación seguida de conjugación. La excreción renal de los metabolitos constituyó la principal vía de eliminación de la radiactividad. Aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en la orina y el 15% en las heces.

### Linealidad/No linealidad

El ABC y la C<sub>max</sub> de cinacalcet aumentan de forma aproximadamente lineal en el rango de dosis de 30 a 180 mg una vez al día.

### Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Poco después de la administración de la dosis, la HPT empieza a disminuir hasta alcanzar el nadir (punto más bajo) entre las 2 y 6 horas después de la administración de la dosis, coincidiendo con la C<sub>max</sub> de cinacalcet. A continuación, como los niveles de cinacalcet empiezan a disminuir, los niveles de HPT aumentan hasta las 12 horas después de la administración de la dosis, a partir de entonces la supresión de la HPT se mantiene aproximadamente constante hasta el final del intervalo de dosis diario. Los niveles de HPT en los ensayos clínicos con cinacalcet se midieron al final del intervalo de dosis.

*Pacientes de edad avanzada:* no hay diferencias clínicamente relevantes debidas a la edad en la farmacocinética de cinacalcet.

*Insuficiencia renal:* el perfil farmacocinético de cinacalcet en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, y en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal es comparable al de voluntarios sanos.

*Insuficiencia hepática:* la insuficiencia hepática leve no afectó sustancialmente a la farmacocinética de cinacalcet. En comparación con los sujetos con una función hepática normal, el ABC media de cinacalcet fue aproximadamente 2 veces más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y aproximadamente 4 veces más alta en los sujetos con insuficiencia grave. La semivida media de cinacalcet se alarga un 33% y 70% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente. La unión de cinacalcet a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática. Puesto que las dosis son ajustadas individualmente para cada sujeto en función de parámetros de seguridad y eficacia, no se precisa ningún ajuste adicional de la dosis para los sujetos con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4).

*Sexo:* el aclaramiento de cinacalcet puede ser menor en mujeres que en hombres. Debido a que el ajuste de dosis se realiza individualmente para cada paciente, no es necesario un ajuste de dosis según el sexo.

*Población pediátrica:* la farmacocinética de cinacalcet se estudió en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en diálisis de entre 3 y 17 años de edad. Después de dosis orales únicas y múltiples de cinacalcet, una vez al día, las concentraciones plasmáticas de cinacalcet (valores de C<sub>max</sub> y ABC después de la normalización por dosis y peso) fueron similares a las observadas en pacientes adultos.

Se realizó un análisis farmacocinético de la población para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis no mostró un impacto significativo de la edad, el sexo, la raza, el área de superficie corporal y el peso corporal en la farmacocinética de cinacalcet.

*Fumadores:* el aclaramiento de cinacalcet es mayor en fumadores que en no fumadores, probablemente debido a la inducción del metabolismo mediado por CYP1A2. En el caso de que un paciente empiece o deje de fumar, los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden cambiar y puede ser necesario un ajuste de dosis.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Cinacalcet no tuvo efectos teratogénos en conejos al administrarse a una dosis 0,4 veces la dosis máxima para humanos (calculada a partir del ABC) para el PTH secundario (180 mg al día). La dosis no teratogena en ratas fue 4,4 veces la dosis máxima (calculada a partir del ABC) para el HPT secundario. No hubo efectos sobre la fertilidad en machos o hembras expuestos a una dosis máxima que correspondería a 4 veces la dosis máxima en humanos de 180 mg/día (el margen de seguridad en la pequeña población de pacientes que recibieron una dosis clínica máxima de 360 mg al día, sería aproximadamente la mitad de los márgenes arriba indicados).

En ratas gestantes, hubo ligeros descensos del peso corporal y consumo de alimento a la dosis máxima. Se observaron disminuciones del peso fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia grave en las madres. Se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

Cinacalcet no mostró potencial genotóxico o cancerígeno alguno. Los márgenes de seguridad derivados de los estudios toxicológicos son estrechos debido a la hipocalcemia limitante de la dosis observada en los modelos animales. Se observaron cataratas y opacidad del cristalino en el estudio de toxicología a dosis repetidas con roedores y en los estudios de carcinogenicidad, no siendo así en los estudios en perros y monos o en ensayos clínicos en los que se monitorizó la formación de cataratas. Se sabe que la formación de cataratas ocurre en roedores como consecuencia de la hipocalcemia.

En estudios *in vitro* en las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de  $CI_{50}$  para el transportador de serotonina y para el canal  $K_{ATP}$ , 7 y 12 veces superiores respectivamente que la  $CE_{50}$  para el receptor sensible al calcio. La relevancia clínica de este hecho se desconoce aunque no se puede descartar completamente la posibilidad de que cinacalcet actúe a nivel de estos receptores.

En estudios de toxicidad en perros jóvenes, se observaron temblores secundarios al disminuir el calcio sérico, emesis, disminución del peso corporal y aumento de peso corporal, disminución de la masa de glóbulos rojos, leves disminuciones en los parámetros de densitometría ósea, ampliación reversible de las placas de crecimiento de huesos largos y cambios linfoides histológicos (restringido a la cavidad torácica y atribuido a emesis crónica). Todos estos efectos se observaron en una exposición sistémica, en base al ABC, aproximadamente equivalente a la exposición en pacientes a la dosis máxima para PTH secundario.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz pregelatinizado  
Celulosa microcristalina (E460)  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)

Lactosa monohidrato

Dióxido de titanio (E171)

Triacetina

Índigo carmín (E132), laca de aluminio (E132)

Óxido de hierro amarillo (E172)

**6.2. Incompatibilidades**

No aplica

**6.3. Periodo de validez**

5 años

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/PVDC/Aluminio y blísters de PVC/PCTFE(Aclar)/Aluminio.

Envases de 14, 14x1, 28, 28x1, 84 y 84x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ningún requisito especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4,

República Checa

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Cinacalcet Glenmark 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 83461

Cinacalcet Glenmark 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 83463

Cinacalcet Glenmark 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 83462

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Septiembre 2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2020