

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cinacalcet Gen.Orph 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene cinacalcet hidrocloreuro correspondientes a 90 mg cinacalcet.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de 90 mg contiene 0.9 mg de lactosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Cinacalcet Gen.Orph 90 mg son comprimidos recubiertos con película de color verde claro. Tienen forma oval y están marcados con “90” en una cara. (Ancho: de 6,5 a 6,7 mm; Largo: de 9,9 a 10,2 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 puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico, que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda (ver sección 5.1).

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario en adultos

Reducción de la hipercalcemia en pacientes adultos con:

- carcinoma de paratiroides.
- hiperparatiroidismo 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

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 debe ajustarse 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) en pacientes dializados. Los niveles de PTH se han de evaluar por lo menos 12 horas después de la dosis de cinacalcet. Deben consultarse las pautas terapéuticas actualmente vigentes.

La PTH debe determinarse de 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis de cinacalcet. Durante el tratamiento de mantenimiento debe determinarse la PTH aproximadamente cada 1 - 3 meses. Puede utilizarse la PTH intacta (iPTH) o la PTH biointacta (biPTH) para medir las concentraciones de PTH; el tratamiento con cinacalcet no modifica la relación entre iPTH y biPTH.

Ajuste de dosis según los niveles de calcio sérico

Los niveles de calcio sérico corregido se deben medir y controlar y deben estar por encima del límite inferior del intervalo de normalidad antes de la administración de la primera dosis de cinacalcet (ver sección 4.4). El intervalo de normalidad del calcio puede diferir según los métodos utilizados por su laboratorio local.

Debe determinarse el calcio sérico regularmente durante la titulación de la dosis y durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de cinacalcet. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse, aproximadamente, cada mes. En el caso de que los niveles de calcio sérico corregido caigan por debajo de 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) y/o aparezcan síntomas de hipocalcemia, se recomienda seguir la siguiente pauta:

Valor del calcio sérico corregido 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
< 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.

Valor del calcio sérico corregido o síntomas clínicos de hipocalcemia	Recomendaciones
≤ 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. El tratamiento se debe reiniciar utilizando la dosis inicial de cinacalcet.

Población pediátrica

Los niveles de calcio sérico corregido deben estar en el rango superior o por encima del intervalo de referencia específico según la edad, antes de administrar la primera dosis de cinacalcet y se deben controlar estrechamente (ver sección 4.4). El intervalo de normalidad del calcio puede diferir según los métodos utilizados por su laboratorio local y según la edad del niño/paciente.

La dosis inicial recomendada en niños entre ≥ 3 años y < 18 años es $\leq 0,20$ mg/kg una vez al día de acuerdo al peso seco del paciente (ver tabla 1).

La dosis se puede incrementar para alcanzar el rango objetivo de iPTH deseado. La dosis se debe incrementar secuencialmente con las dosis disponibles (ver tabla 1) con una frecuencia no superior a cada 4 semanas. La dosis se puede incrementar hasta un máximo de 2,5 mg/kg/día, sin exceder la dosis total diaria de 180 mg.

TABLA 1. DOSIS DIARIA DE CINACALCET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Peso seco del paciente (kg)	Dosis inicial (mg)	Niveles de dosis secuenciales disponibles (mg)
De 10 a $< 12,5$	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 y 15
De $\geq 12,5$ a < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15; y 30
De ≥ 25 a < 36	5	5; 10; 15; 30; y 60
De ≥ 36 a < 50		5; 10; 15; 30; 60; y 90
De ≥ 50 a < 75	10	10; 15; 30; 60; 90; y 120
De ≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120; y 180

Ajuste de dosis según los niveles de PTH

Los niveles de PTH se deben evaluar al menos 12 horas después de administrar cinacalce y la iPTH se debe medir de 1 a 4 semanas después del inicio o el ajuste de dosis de cinacalcet.

La dosis se debe ajustar según los niveles de iPTH tal como se indica a continuación:

- Si la iPTH es < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) y ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), reducir la dosis de cinacalcet a la dosis inferior previa.
- Si la iPTH < 100 pg/ml (1,6 pmol/l), interrumpir el tratamiento con cinacalcet y reiniciar cinacalcet a la dosis inferior previa una vez que la iPTH es > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Si se ha interrumpido el tratamiento con cinacalcet durante más de 14 días, reiniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada.

Ajuste de dosis según los niveles de calcio sérico

El calcio sérico se debe medir en la primera semana tras el inicio o el ajuste de dosis de cinacalcet.

Una vez se ha establecido la dosis de mantenimiento, se recomienda medir el calcio sérico con una frecuencia semanal. Los niveles de calcio sérico en los pacientes pediátricos se deben mantener dentro del intervalo de normalidad. Si los niveles de calcio sérico disminuyen por debajo del intervalo de normalidad o aparecen síntomas de hipocalcemia, se deben seguir pasos adecuados de ajuste de dosis como se muestra a continuación en la tabla 2:

TABLA 2: AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ≥ 3 A < 18 AÑOS

Valor del calcio sérico corregido o síntomas clínicos de hipocalcemia	Recomendaciones de administración
---	-----------------------------------

Calcio sérico corregido es igual o inferior al límite inferior del intervalo de normalidad específico según la edad <u>o</u> si aparecen síntomas de hipocalcemia, independientemente del nivel de calcio.	Interrumpir el tratamiento con cinacalcet.* Administrar suplementos de calcio, quelantes de fósforo que contengan calcio y/o análogos de la vitamina D, según la práctica clínica.
Calcio sérico corregido total está por encima del límite inferior del intervalo de normalidad específico según la edad, <u>y</u> los síntomas de hipocalcemia han desaparecido.	Reiniciar con la dosis inferior previa. Si el tratamiento con cinacalcet se ha interrumpido durante más de 14 días, reiniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada. Si antes de interrumpir el tratamiento, el paciente estaba recibiendo la dosis más baja (1 mg/día), reiniciar el tratamiento con la misma dosis (1 mg/día).

* Si se ha interrumpido el tratamiento, se deben medir los niveles de calcio sérico corregido durante los

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

Para los niños que requieran dosis inferiores a 30 mg o que no pueden tragar comprimidos, están disponibles otras dosis/formas farmacéuticas de cinacalcet.

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La dosis inicial recomendada de cinacalcet para adultos es 30 mg dos veces al día. La dosis de cinacalcet debe ajustarse 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 debe determinarse durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de cinacalcet. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse cada 2 - 3 meses. Después del ajuste hasta la dosis máxima de cinacalcet, se determinarán periódicamente los niveles de calcio sérico; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes, se considerará la interrupción del tratamiento con cinacalcet (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cinacalcet 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 debe usarse 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.

Se recomienda tomar cinacalcet 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). Los comprimidos se deben ingerir enteros y no se deben masticar, triturar o fraccionar.

4.3. Contraindicaciones

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

Hipocalcemia (ver las 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 potencialmente en arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia. En pacientes tratados con cinacalcet se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y de arritmia ventricular (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 deben someterse a una monitorización estrecha para detectar la aparición de hipocalcemia (ver sección 4.2). El calcio sérico debe medirse en la primera semana tras el inicio o el ajuste de 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 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 se debe iniciar para el tratamiento del HPT secundario en niños ≥ 3 años de edad con insuficiencia renal crónica en diálisis, en los que el HPT secundario no esté adecuadamente controlado con el tratamiento habitual, y cuando los niveles de calcio sérico estén en el rango superior o por encima del intervalo de referencia específico según la edad.

Durante el tratamiento con cinacalcet se deben controlar estrechamente los niveles del calcio sérico (ver sección 4.2) y el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. No iniciar el tratamiento con cinacalcet o incrementar la dosis si se sospecha que el paciente no cumple con el tratamiento

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

Informar a los pacientes pediátricos y/o a sus cuidadores sobre los síntomas de hipocalcemia y sobre la importancia de seguir las instrucciones sobre la monitorización de los niveles de 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 riesgo mayor de hipocalcemia (niveles de calcio sérico $< 8,4$ mg/dl [$2,1$ mmol/l]) comparados con los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con cinacalcet en diálisis, lo que puede deberse a 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 de convulsiones disminuye con reducciones significativas de las concentraciones séricas de calcio. Por ello, los niveles de calcio sérico se deben controlar estrechamente en los pacientes que reciben cinacalcet, particularmente en aquellos pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo.

Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

Se han notificado casos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con la función cardiaca 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

Administrar cinacalcet con precaución en pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos que reduzcan el calcio sérico. Controlar estrechamente los niveles de calcio sérico (ver sección 4.5)

Los pacientes en tratamiento con cinacalcet no deben recibir etelcalcetida. La administración concomitante puede resultar en hipocalcemia grave.

General

Puede desarrollarse 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, debe reducirse la dosis de cinacalcet, de análogos de vitamina D o de ambos o interrumpirse 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 entre 2 y 4 veces más altas, en estos pacientes cinacalcet debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa 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 que reducen el calcio sérico

La administración concomitante de cinacalcet con otros medicamentos que reducen el calcio sérico puede provocar un mayor riesgo de hipocalcemia (ver sección 4.4). Los pacientes en tratamiento con 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 debe administrarse 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

Se han notificado mareos y convulsiones, que pueden tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, en pacientes que recibían cinacalcet (ver sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

a) 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.

b) 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:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
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 cardíacos	Frecuencia no conocida*	Empeoramiento de la 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 [†] Hipercalcemia Disminución de los niveles de testosterona [†]

[†] ver sección 4.4

* ver sección c

c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el uso de cinacalcet tras su comercialización se han identificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y urticaria. Las frecuencias de términos preferidos individuales 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 poscomercialización, 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).

d) Población pediátrica

La seguridad de cinacalcet en el tratamiento del HPT secundario en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis se evaluó en dos ensayos controlados y aleatorizados y en un estudio de un solo brazo (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 años-paciente) presentaron al menos un acontecimiento adverso de hipocalcemia. En un paciente con hipocalcemia grave participante en un ensayo clínico pediátrico se notificó un desenlace mortal (ver sección 4.4).

Cinacalcet solo se debe usar en pacientes pediátricos 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Se han administrado a pacientes adultos dializados dosis de hasta 300 mg una vez al día sin 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 provocó dolor moderado de estómago, náuseas y vómitos.

La sobredosis de cinacalcet puede provocar hipocalcemia. En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a vigilancia para detectar los signos y síntomas de hipocalcemia, para la cual está indicado un tratamiento sintomático y de apoyo. 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 HPT secundario no controlado (n = 1.136). Las características demográficas y basales fueron representativas de la población de pacientes dializados con HPT 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 HPT 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 HPT 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; 95% IC: 0,79; 0,97.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de cinacalcet en el tratamiento del HPT secundario en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en diálisis se evaluó en dos estudios aleatorizados y controlados y en 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 la variable primaria (reducción $\geq 30\%$ desde la situación basal en la media de iPTH plasmática durante la FEE; semanas 25 a 30) fue 55% en el grupo de cinacalcet y 19,0% en el grupo de placebo ($p = 0,02$). La media de los niveles de calcio sérico durante la FEE en el grupo de

tratamiento con cinacalcet estuvo dentro del rango de normalidad. El estudio finalizó de forma anticipada debido a un caso de muerte por hipocalcemia grave en el grupo de 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, abierto, de un solo brazo de 26 semanas en pacientes de edades comprendidas entre 8 meses y < 6 años (edad media de 3 años). Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante que prolonga el intervalo QT corregido fueron excluidos del estudio. La media de peso seco en la situación basal fue de 12 kg. La dosis inicial de cinacalcet fue 0,20 mg/kg. La mayoría de los pacientes (89%) recibían análogos de la vitamina D en la situación basal.

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

≥ 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, 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 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 fármaco 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 AUC y la C_{max} 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 PTH empieza a disminuir hasta alcanzar el nadir entre las 2 y 6 horas después de la administración de la dosis, coincidiendo con la C_{max} de cinacalcet. A continuación, como los niveles de cinacalcet empiezan a disminuir, los niveles de PTH aumentan hasta las 12 horas después de la administración de la dosis, a partir de entonces la supresión de la PTH se mantiene

aproximadamente constante hasta el final del intervalo de dosis diario. Los niveles de PTH 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. El AUC 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 que en los sujetos con una función hepática normal. 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 de 3 a 17 años con insuficiencia renal crónica en diálisis. Después de una dosis única y de múltiples dosis de cinacalcet una vez al día por vía oral, las concentraciones plasmáticas de cinacalcet (valores de C_{max} y AUC tras normalización por dosis y peso) fueron similares a las observadas en pacientes adultos.

Se realizó un análisis farmacocinético por poblaciones para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis mostró que la edad, el sexo, la raza, el área de superficie corporal y el peso corporal no tenían un efecto significativo sobre 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 AUC) para el HPT secundario (180 mg al día). La dosis no teratogénica en ratas fue 4,4 veces la dosis máxima (calculada a partir del AUC) 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 CI50 para el transportador de serotonina y para el canal KATP, 7 y 12 veces superiores respectivamente que la CE50 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 en fase juvenil se observaron temblores secundarios a la disminución de los niveles de calcio, emesis, disminución del peso corporal y ganancia de peso corporal, reducción de la masa eritrocítica, ligeros descensos de los parámetros de densitometría ósea, ensanchamiento reversible de los cartílagos de crecimiento de los huesos largos, cambios histológicos en el tejido linfático (restringidos a la cavidad torácica y atribuidos a emesis crónica). Todos estos efectos se observaron con una exposición sistémica, basada en el AUC, aproximadamente equivalente a la exposición de los pacientes tratados con la dosis máxima para el HPT secundario.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz pregelatinizado

Celulosa microcristalina E460

Crospovidona E1202

Estearato de magnesio E470b

Sílice anhidra coloidal E551

Cubierta del comprimido

Hidroxipropilmetilcelulosa E464,

Dióxido de titanio E171

Lactosa monohidrato

Treacetin E1518

Óxido de hierro amarillo E172

Laca de aluminio carmín de índigo E132

Macrogol E1521

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cinacalcet 90 mg comprimido recubierto con película se acondiciona en blíster de PVC/PCTFE transparente/Aluminio. Tamaños de envase de 14, 28 o 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna 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

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019

La información detallada en este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es