

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cinacalcet Medice 60 mg compresse rivestite con film  
Cinacalcet Medice 60 mg compresse rivestite con film  
Cinacalcet Medice 90 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di cinacalcet (come cloridrato).  
Ogni compressa contiene 60 mg di cinacalcet (come cloridrato).  
Ogni compressa contiene 60 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore verde chiaro, con la dicitura "C30" su un lato.

Compressa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore verde chiaro, con la dicitura "C60" su un lato.

Compressa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore verde chiaro, con la dicitura "C90" su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (HPT) in pazienti affetti da compromissione renale in stadio terminale (end-stage renal disease ESRD) in terapia dialitica di mantenimento.

Cinacalcet Medice può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con:

- carcinoma paratiroideo.
- iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Iperparatiroidismo secondario

*Adulti e anziani (> 65 anni)*

La dose iniziale raccomandata per gli adulti è pari a 30 mg una volta al giorno. Al fine di raggiungere nei pazienti in dialisi una concentrazione di paratormone (PTH) compresa tra 150 e 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) nel saggio del paratormone intatto (iPTH), la dose di Cinacalcet

Medice deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane, fino a una dose massima giornaliera di 180 mg. La determinazione dei livelli di PTH deve essere fatta almeno 12 ore dopo la somministrazione di Cinacalcet Medice. Si deve fare riferimento alle attuali linee guida di trattamento.

Dopo l'inizio del trattamento con Cinacalcet Medice o dopo una modifica della dose si deve determinare il PTH entro 1-4 settimane. Durante la terapia di mantenimento il PTH deve essere monitorato all'incirca ogni 1-3 mesi. Per misurare i livelli di PTH, può essere usato sia il saggio del paratormone intatto (iPTH) sia quello del paratormone biointatto (biPTH); il trattamento con Cinacalcet Medice non altera il rapporto tra PTH intatto e PTH biointatto.

Durante l'aumento graduale della dose si devono misurare i livelli di calcio sierici frequentemente, e comunque entro una settimana dall'inizio del trattamento con Cinacalcet Medice o da una modifica della dose. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, i livelli di calcio sierici dovranno essere misurati circa ogni mese. Qualora i livelli di calcio sierici dovessero diminuire al di sotto del range di normalità, si dovranno prendere appropriate misure, inclusa la modifica della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### *Bambini e adolescenti*

Cinacalcet Medice non è indicato per l'utilizzo in bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

#### Carcinoma paratiroide o ed iperparatiroidismo primario

##### *Adulti e anziani (> 65 anni)*

La dose iniziale di Cinacalcet Medice raccomandata nell'adulto è pari a 30 mg due volte al giorno. La dose di Cinacalcet Medice deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane con la seguente sequenza posologica: 30 mg due volte al giorno, 60 mg due volte al giorno, 90 mg due volte al giorno e 90 mg tre o quattro volte al giorno come necessario per ridurre la concentrazione di calcio sierica fino al limite superiore della norma o al di sotto di tale valore. La dose massima usata negli studi clinici è stata di 90 mg quattro volte al giorno.

Dopo l'inizio del trattamento con Cinacalcet Medice o dopo una modifica della dose si deve determinare il calcio sierico entro una settimana. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, la calcemia dovrà essere misurata ogni 2-3 mesi. A seguito della titolazione di Cinacalcet Medice fino alla dose massima, si deve monitorare il calcio sierico a intervalli periodici; nel caso in cui non fosse possibile mantenere una riduzione clinicamente rilevante dei livelli sierici di calcio, si dovrà considerare un'interruzione della terapia con Cinacalcet Medice (vedere paragrafo 5.1).

#### *Bambini e adolescenti*

Cinacalcet Medice non è indicato per l'utilizzo in bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.1).

#### Compromissione epatica

Non è necessario modificare la dose iniziale. Cinacalcet Medice deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave e il trattamento deve essere controllato attentamente durante l'aumento graduale della dose e nel corso della terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale. Si raccomanda di assumere Cinacalcet Medice durante i pasti o subito dopo il pasto, gli studi clinici hanno infatti dimostrato che la biodisponibilità del cinacalcet è maggiore se assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere assunte intere e non divise.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Calcio sierico

Il trattamento con Cinacalcet Medice non deve essere intrapreso in pazienti con una calcemia (corretta per l'albumina) più bassa del limite inferiore del range di normalità.

In pazienti adulti e in pazienti pediatriche trattati con Cinacalcet Medice, sono stati riportati eventi pericolosi per la vita ed esiti fatali associati all'ipocalcemia. Parestesie, mialgie, crampi, tetania e convulsioni sono tra le manifestazioni dell'ipocalcemia. Diminuzioni dei livelli sierici di calcio possono anche prolungare l'intervallo QT, potendo potenzialmente causare un'aritmia ventricolare secondaria all'ipocalcemia. Casi di prolungamento del QT e di aritmia ventricolare sono stati riportati in pazienti trattati con cinacalcet (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda cautela nei pazienti con altri fattori di rischio per prolungamento del QT, come per esempio pazienti affetti da sindrome congenita nota del QT lungo o pazienti in trattamento con medicinali noti per causare prolungamento del QT.

Poichè cinacalcet riduce il calcio sierico, i pazienti devono essere monitorati attentamente per l'insorgenza di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.2). Il calcio sierico deve essere misurato entro una settimana dopo l'inizio o l'aggiustamento della dose di Cinacalcet Medice. Una volta stabilita la dose di mantenimento, il calcio sierico deve essere misurato approssimativamente una volta al mese.

Nel caso in cui i livelli di calcio sierico scendono sotto gli 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e/o si manifestano sintomi di ipocalcemia, si consiglia di seguire la seguente procedura:

<b>Livello di calcio sierico o sintomi clinici di ipocalcemia</b>	<b>Raccomandazioni</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), o in presenza di sintomi clinici di ipocalcemia	Al fine di aumentare il calcio sierico, possono essere usati chelanti del fosforo contenenti calcio, vitamina D e/o si può procedere con l'aggiustamento delle concentrazioni di calcio nella soluzione dialitica, secondo il giudizio clinico.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) o se persistono i sintomi di ipocalcemia nonostante i tentativi di aumentare il calcio sierico	Ridurre o sospendere la dose di Cinacalcet Medice.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) o se persistono i sintomi di ipocalcemia e non si può aumentare la dose di Vitamina D	Sospendere la somministrazione di Cinacalcet Medice finché i livelli di calcio sierico raggiungono 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) e/o scompaiono i sintomi di ipocalcemia. Il trattamento deve essere nuovamente iniziato utilizzando la successiva dose più bassa di Cinacalcet Medice.

Approssimativamente il 30% dei pazienti con compromissione renale cronica (CKD) sottoposti a dialisi ai quali veniva somministrato cinacalcet, avevano avuto almeno un valore di calcio sierico inferiore a 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinacalcet non è indicato nei pazienti con compromissione renale cronica(CKD) non in dialisi.

In sperimentazioni cliniche, in pazienti con compromissione renale cronica (CKD )

non in dialisi, trattati con cinacalcet, si è evidenziato un aumento del rischio di ipocalcemia (livelli sierici di calcio < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) rispetto a pazienti con compromissione renale cronica in dialisi, trattati con cinacalcet, che può essere dovuto a livelli sierici di calcio al basale inferiori e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

### Convulsioni

Negli studi clinici sono state osservate convulsioni nell'1,4% dei pazienti trattati con Cinacalcet Medice e nello 0,7% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Sebbene non sia chiaro il motivo della diversa incidenza osservata di convulsioni, riduzioni significative dei livelli sierici di calcio determinano un abbassamento della soglia di insorgenza.

### Ipotensione e/o peggioramento della compromissione cardiaca

In studi di farmacovigilanza post-marketing sono stati riportati casi isolati, idiosincratichi di ipotensione e/o di peggioramento della compromissione cardiaca in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, per i quali una correlazione causale con cinacalcet non poteva essere completamente esclusa e che potevano essere mediati da riduzioni dei livelli sierici di calcio. I dati di uno studio clinico hanno dimostrato che nel 7% dei pazienti trattati con cinacalcet e nel 12% di pazienti trattati con placebo si è verificata ipotensione, e nel 2% dei pazienti trattati con cinacalcet o placebo si è verificata compromissione cardiaca.

### Generali

Se il paratormone viene soppresso cronicamente a livelli di iPTH circa 1,5 volte al di sotto del limite superiore di normalità è possibile che si sviluppi malattia adinamica dell'osso. Se nei pazienti trattati con Cinacalcet Medice i livelli di PTH scendono al di sotto dell'obiettivo raccomandato, si deve ridurre la dose di Cinacalcet Medice e/o di vitamina D o interrompere il trattamento.

### Livelli di testosterone

Nei pazienti con compromissione renale in stadio terminale i livelli di testosterone sono spesso inferiori al range di normalità. In uno studio clinico, condotto in pazienti con ESRD sottoposti a dialisi, dopo 6 mesi di trattamento, è stata osservata una diminuzione mediana dei livelli di testosterone libero del 31,3% nei pazienti trattati con Cinacalcet Medice e del 16,3% nei pazienti che ricevevano placebo. Una fase di estensione in aperto di questo studio non ha dimostrato ulteriori riduzioni delle concentrazioni di testosterone libero e totale in pazienti trattati con Cinacalcet Medice per un periodo di 3 anni. La rilevanza clinica di queste riduzioni del testosterone sierico non è nota.

### Compromissione epatica

Poiché nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (classificazione di Child-Pugh) si possono raggiungere livelli plasmatici di cinacalcet 2-4 volte superiori, Cinacalcet Medice deve essere usato con cautela in questi pazienti e il trattamento deve essere controllato attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Effetto di altri medicinali su cinacalcet

Il cinacalcet viene metabolizzato in parte dall'enzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di 200 mg bid di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dei livelli di cinacalcet di circa 2 volte. Una correzione della dose di Cinacalcet Medice potrebbe essere necessaria nel caso in cui un paziente trattato con Cinacalcet Medice inizi o interrompa una terapia con un potente inibitore (per es. ketoconazolo, itraconazolo, telitromicina, voriconazolo o ritonavir) o induttore (per es. rifampicina) di questo enzima (vedere paragrafo 4.4).

I dati *in vitro* indicano che cinacalcet viene in parte metabolizzato dal CYP1A2. Il fumo induce il CYP1A2; è stato osservato che la clearance del cinacalcet è stata del 36-38% più elevata nei

fumatori rispetto ai non fumatori. L'effetto dei potenti inibitori del CYP1A2 (per es. fluvoxamina, ciprofloxacina) sui livelli plasmatici di cinacalcet non è stato studiato. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui il paziente inizi o smetta di fumare, oppure in caso di inizio o interruzione di un trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP1A2.

*Carbonato di calcio*: la somministrazione concomitante di carbonato di calcio (una dose singola da 1500 mg) non ha alterato la farmacocinetica di cinacalcet.

*Sevelamer*: la somministrazione concomitante di sevelamer (2.400 mg t.i.d.) non ha influenzato la farmacocinetica di cinacalcet.

*Pantoprazolo*: la somministrazione concomitante di pantoprazolo (80 mg una volta al giorno) non ha alterato la farmacocinetica di cinacalcet.

#### Effetto di cinacalcet su altri medicinali

Medicinali metabolizzati dall'enzima P450 2D6 (CYP2D6): cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6. Nel caso in cui si somministri Cinacalcet Medice contemporaneamente a medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, titolati individualmente e con un ristretto indice terapeutico (per es. flecainide, propafenone, metoprololo, desipramina, nortriptilina, clomipramina) potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose dei medicinali assunti in concomitanza (vedere paragrafo 4.4).

*Desipramina*: la somministrazione concomitante di 90 mg di Cinacalcet qd con 50 mg di desipramina, un antidepressivo tricyclico metabolizzato principalmente dal CYP2D6, ha determinato un aumento significativo della concentrazione della desipramina di 3,6 volte (IC al 90% : 3,0-4,4) nei metabolizzatori rapidi CYP2D6.

*Warfarin*: dosi orali multiple di cinacalcet non hanno influenzato la farmacocinetica o la farmacodinamica di warfarin (valutate in base al tempo di protrombina e al fattore VII della coagulazione).

Il mancato effetto di cinacalcet sulla farmacocinetica di R-warfarin e di S-warfarin e l'assenza di autoinduzione in seguito a somministrazione di dosi multiple nei pazienti indica che, nell'uomo, cinacalcet non è un induttore del CYP3A4, del CYP1A2 e del CYP2C9.

*Midazolam*: la somministrazione concomitante di cinacalcet (90 mg) con midazolam (2 mg), un substrato del CYP3A4 e del CYP3A5, per via orale, non ha modificato la farmacocinetica di midazolam. Questi dati suggeriscono che cinacalcet non influenzi la farmacocinetica di quelle classi di medicinali che vengono metabolizzati dal CYP3A4 e CYP3A5, come alcuni farmaci immunosoppressivi, tra cui ciclosporina e tacrolimus.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati clinici provenienti dall'uso del cinacalcet in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, parto o sviluppo post-natale. Negli studi condotti su ratte e coniglie gravide non sono stati osservati effetti tossici sull'embrione/feto, ad eccezione di una riduzione del peso corporeo fetale nel ratto a dosi associate a tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Cinacalcet Medice deve essere usato durante la gravidanza solo qualora i benefici potenziali giustificano i potenziali rischi per il feto.

### Allattamento

Non è noto se cinacalcet venga escreto nel latte materno. Cinacalcet viene escreto nel latte di ratte in allattamento con un elevato rapporto latte/plasma. Dopo un'attenta valutazione del

rapporto rischi/benefici, si dovrà prendere la decisione di interrompere l'allattamento al seno oppure il trattamento con Cinacalcet Medice.

#### Fertilità

Non ci sono dati clinici relativi all'effetto di cinacalcet sulla fertilità. Non ci sono effetti sulla fertilità sugli studi condotti sugli animali.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, determinate reazioni avverse possono influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

a) Riassunto del profilo di sicurezza

##### Iperparatiroidismo secondario, carcinoma paratiroide o e iperparatiroidismo primario

Sulla base dei dati disponibili da pazienti ai quali è stato somministrato cinacalcet in studi controllati con placebo e studi a braccio singolo, le reazioni avverse riportate più comunemente sono state nausea e vomito. Nausea e vomito sono stati di entità da lieve a moderata e di natura transitoria nella maggior parte dei pazienti. L'interruzione della terapia per effetti indesiderati è stata causata principalmente dalla nausea e dal vomito.

b) Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse, considerate almeno possibilmente attribuibili al trattamento con cinacalcet negli studi controllati con placebo e negli studi a braccio singolo, in base alla valutazione della miglior evidenza di causalità, sono di seguito elencate secondo la seguente convenzione: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comuni (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rare (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rare ( $< 1/10.000$ ).

L'incidenza delle reazioni avverse negli studi clinici controllati e nell'esperienza post-marketing è la seguente:

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi del sistema immunitario	Comune*	Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia
	Comune	Diminuzione dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Comune	Convulsioni†
	Comune	Capogiri
	Comune	Parestesia
	Comune	Cefalea
Patologie cardiache	Non nota*	Peggioramento della compromissione cardiaca†
	Non nota*	Prolungamento del QT e aritmia ventricolare secondaria all'ipocalcemia†
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	Dispnea
	Comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Molto comune	Vomito

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
	Comune	Dispepsia
	Comune	Diarrea
	Comune	Dolore addominale
	Comune	Dolore all'addome superiore
	Comune	Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
	Comune	Spasmi muscolari
	Comune	Mal di schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia
Esami diagnostici	Comune	Ipocalcemia†
	Comune	Iperpotassiemia
	Comune	Ridotti livelli di testosterone†

† vedere paragrafo 4.4

\*vedere paragrafo C

c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

*Reazioni di ipersensibilità*

Le reazioni di ipersensibilità, incluse angioedema e orticaria, sono state identificate durante l'utilizzo post-marketing di Cinacalcet Medice. Le frequenze dei singoli eventi, inclusi angioedema e orticaria, non possono essere calcolate sulla base dei dati disponibili.

*Ipotensione e/o peggioramento della compromissione cardiaca*

Durante la sorveglianza della sicurezza post-marketing, sono stati riportati casi idiosincratichi di ipotensione e/o peggioramento della compromissione cardiaca in pazienti trattati con cinacalcet con funzionalità cardiaca compromessa, la frequenza di tali casi non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili.

*Prolungamento del QT e aritmia ventricolare secondaria a ipocalcemia*

Prolungamento del QT e aritmia ventricolare secondaria a ipocalcemia sono stati identificati durante l'uso post-marketing di Cinacalcet Medice, le frequenze di questi eventi non possono essere calcolate sulla base dei dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

d) Popolazione pediatrica

Cinacalcet Medice non è indicato per l'utilizzo in pazienti pediatrici. La sicurezza e l'efficacia di Cinacalcet Medice nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Un evento con esito fatale è stato riportato in un paziente con ipocalcemia grave arruolato in uno studio clinico pediatrico (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

**4.9 Sovradosaggio**

In pazienti sottoposti a dialisi sono state somministrate dosi fino a 300 mg una volta al giorno senza che abbiano causato problemi di sicurezza.

Il sovradosaggio di Cinacalcet Medice può portare a ipocalcemia. In caso di sovradosaggio si devono monitorare i pazienti al fine di rilevare eventuali segni e sintomi di ipocalcemia e si deve instaurare un trattamento sintomatico e di supporto. Poiché cinacalcet si lega in larga parte alle proteine, l'emodialisi non rappresenta un trattamento efficace in caso di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Omeostasi del calcio, preparati antiparatiroidi. Codice ATC: H05BX01.

#### Meccanismo d'azione

Il recettore sensibile al calcio sulla superficie delle cellule principali della paratiroide è il principale regolatore della secrezione di paratormone (PTH). Cinacalcet è un calciomimetico che, aumentando la sensibilità del recettore sensibile al calcio nei confronti del calcio extracellulare, riduce direttamente i livelli di PTH. La riduzione del PTH è associata a un concomitante calo dei livelli sierici di calcio.

La diminuzione dei livelli di PTH è correlata alla concentrazione di cinacalcet.

Dopo che è stato raggiunto lo steady state, le concentrazioni sieriche di calcio si mantengono costanti nell'intervallo fra le somministrazioni.

#### Iperparatiroidismo secondario

Nei pazienti con compromissione renale in stadio terminale (ESRD) e iperparatiroidismo secondario, non controllato, sottoposti a dialisi, sono stati condotti tre studi clinici, in doppio cieco e controllati verso placebo, della durata di 6 mesi (n = 1.136). I dati demografici e le valutazioni basali erano tipici della popolazione di pazienti in dialisi con iperparatiroidismo secondario. Le concentrazioni basali di PTH intatto (iPTH) nei 3 studi erano rispettivamente di 733 e 683 pg/ml (77,8 e 72,4 pmol/l) per i pazienti trattati con cinacalcet e per quelli che avevano ricevuto il placebo. Al momento di iniziare lo studio, il 66% dei pazienti era trattato con vitamina D e più del 90% dei pazienti era trattato con chelanti del fosfato. Nei pazienti trattati con cinacalcet sono state osservate riduzioni significative dell'iPTH, del prodotto calcio-fosforo sierico (Ca x P), del calcio e del fosforo rispetto ai pazienti trattati con la terapia standard che avevano ricevuto il placebo; i risultati erano sovrapponibili in tutti e tre gli studi. Nei tre studi, l'endpoint primario (la percentuale di pazienti con una concentrazione di iPTH  $\leq$  250 pg/ml [ $\leq$  26,5 pmol/l]) è stato raggiunto dal 41%, 46% e 35% dei pazienti trattati con cinacalcet e dal 4%, 7% e 6% dei pazienti che avevano ricevuto il placebo. All'incirca il 60% dei pazienti trattati con cinacalcet ha raggiunto una riduzione  $\geq$  30% dei livelli di iPTH e questo effetto è stato registrato per qualsiasi livello basale di iPTH. Le riduzioni medie del prodotto Ca x P, della calcemia e della fosforemia sono state rispettivamente del 14%, 7% e 8%.

Le riduzioni dell'iPTH e del prodotto Ca x P si sono mantenute nel corso di trattamenti durati fino a 12 mesi. Cinacalcet ha ridotto l'iPTH, il prodotto Ca x P, il calcio e il fosforo indipendentemente dal livello basale di iPTH o di prodotto Ca x P e a prescindere dalla modalità di dialisi (dialisi peritoneale o emodialisi), dalla durata della dialisi o dalla eventuale somministrazione di vitamina D.

La riduzione del PTH era associata a una riduzione non significativa dei marcatori del metabolismo osseo (fosfatasi alcalina ossea, N-telopeptide, turnover osseo e fibrosi ossea). Esaminando a posteriori i dati aggregati degli studi clinici a 6 e 12 mesi, le stime di Kaplan-Meier relative a

fratture ossee e paratiroidectomia erano più basse nel gruppo trattato con cinacalcet rispetto a quello di controllo.

Studi clinici in pazienti con compromissione renale cronica ed iperparatiroidismo secondario, non in dialisi, hanno indicato che cinacalcet ha ridotto i livelli di PTH in modo simile a quanto osservato nei pazienti con ESRD e iperparatiroidismo secondario in dialisi. Non sono state tuttavia ancora stabilite l'efficacia, la sicurezza, le dosi ottimali e gli obiettivi di trattamento nei pazienti con compromissione renale pre-dialisi. Questi studi dimostrano che i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, trattati con cinacalcet, presentano un più elevato rischio di ipocalcemia rispetto ai pazienti con ESRD in dialisi, trattati con cinacalcet: ciò potrebbe essere dovuto ai più bassi livelli di calcio basali e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events), uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto al fine di valutare gli effetti di cinacalcet HCl vs placebo sulla riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause e di eventi cardiovascolari in 3.883 pazienti con iperparatiroidismo secondario e CKD sottoposti a dialisi. Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause o di eventi cardiovascolari inclusi infarto del miocardio, ospedalizzazione per angina instabile, compromissione cardiaca o eventi vascolari periferici (HR 0,93; IC al 95%: 0,85 -1,02; p = 0,112). In un'analisi secondaria, dopo aggiustamento per le caratteristiche al basale, l'HR per l'endpoint primario composito è risultato 0,88; IC al 95%: 0,79 - 0,97.

#### Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

In uno studio clinico, 46 pazienti (29 con carcinoma paratiroideo, 17 con iperparatiroidismo primario e ipercalcemia grave che non avevano risposto o avevano controindicazioni alla paratiroidectomia) hanno ricevuto cinacalcet fino a 3 anni (in media 328 giorni i pazienti con carcinoma paratiroideo e 347 giorni i pazienti con iperparatiroidismo primario). Cinacalcet è stato somministrato a dosi da 30 mg due volte al giorno a 90 mg quattro volte al giorno. L'endpoint primario dello studio era una riduzione della calcemia di  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Nei pazienti con carcinoma paratiroideo la calcemia media è diminuita da 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (da 3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l) mentre nei pazienti con iperparatiroidismo primario la calcemia è diminuita da 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l). Diciotto dei 29 pazienti (62%) con carcinoma paratiroideo e 15 su 17 pazienti (88%) con iperparatiroidismo primario hanno ottenuto una riduzione della calcemia  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

In uno studio controllato verso placebo della durata di 28 settimane, sono stati inclusi 67 pazienti con iperparatiroidismo primario eleggibili per la paratiroidectomia sulla base dei valori di calcio sierico totale corretto  $> 11,3$  mg / dl (2,82 mmol / l) ma  $\leq 12,5$  mg / dl (3,12 mmol / l) che non potevano essere sottoposti a paratiroidectomia. Cinacalcet è stato somministrato inizialmente alla dose di 30 mg due volte al giorno poi aumentata gradualmente per mantenere una concentrazione di calcio sierico totale corretto entro il normale range. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con cinacalcet ha raggiunto una concentrazione media di calcio sierico totale corretto  $\leq 10,3$  mg / dl (2,57 mmol / l) e una diminuzione rispetto al basale  $\geq 1$  mg / dl (0,25 mmol / l), della concentrazione media di calcio sierico totale corretto rispetto ai pazienti trattati con placebo (75,8 % contro 0 % e 84,8 % contro 5,9 %, rispettivamente).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Cinacalcet Medice, si raggiunge la concentrazione plasmatica massima di cinacalcet in circa 2-6 ore. In base ai confronti tra studi, è stato stimato che cinacalcet abbia una biodisponibilità assoluta in soggetti a digiuno pari a circa il 20-25%. La somministrazione di Cinacalcet Medice con i pasti determina un aumento della biodisponibilità di cinacalcet di circa il 50-80%. Gli aumenti della concentrazione plasmatica di cinacalcet sono simili, indipendentemente dal contenuto di grassi degli alimenti.

L'assorbimento è saturato a dosi superiori a 200 mg, probabilmente a causa della scarsa solubilità.

## Distribuzione

Il volume di distribuzione è elevato (circa 1.000 litri), indicando un'ampia distribuzione. Cinacalcet è legato alle proteine plasmatiche per circa il 97% e si distribuisce molto poco negli eritrociti.

Dopo l'assorbimento, le concentrazioni di cinacalcet diminuiscono in modo bifasico, con un'emivita iniziale di circa 6 ore e un'emivita terminale di 30-40 ore. I livelli di Cinacalcet allo steady state vengono raggiunti entro 7 giorni, con un accumulo minimo. La farmacocinetica di cinacalcet non varia nel tempo.

## Biotrasformazione

Cinacalcet viene metabolizzato da diversi enzimi, soprattutto dal CYP3A4 e dal CYP1A2 (il contributo del CYP1A2 non è stato ancora caratterizzato clinicamente). I principali metaboliti circolanti sono inattivi.

I dati *in vitro* mostrano che cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6, ma alle concentrazioni clinicamente raggiunte con dosi terapeutiche non inibisce altri enzimi CYP inclusi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 o gli induttori del CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

## Eliminazione

Dopo la somministrazione a volontari sani di una dose di 75 mg marcata radioattivamente, cinacalcet è stato rapidamente e largamente metabolizzato mediante ossidazione e successiva coniugazione.

L'escrezione renale dei metaboliti è stata la prevalente via di eliminazione della radioattività. Circa l'80% della dose è stata recuperata nelle urine e il 15% nelle feci.

## Linearità/non linearità

La AUC e la  $C_{max}$  di cinacalcet aumentano più o meno linearmente nel range di dose da 30 a 180 mg una volta al giorno.

## Relazione(i) farmacocinetica/farmacodinamica

Il PTH inizia a diminuire subito dopo la somministrazione, raggiungendo il nadir circa 2-6 ore dopo, in corrispondenza della  $C_{max}$  di cinacalcet. In seguito, mentre si riducono i livelli di cinacalcet, i livelli di PTH aumentano fino a 12 ore dopo la somministrazione, la soppressione del PTH rimane poi approssimativamente costante, fino al termine dell'intervallo fra le somministrazioni giornaliere. Negli studi clinici su Cinacalcet Medice i livelli di PTH sono stati misurati al termine dell'intervallo tra una dose e la successiva.

*Anziani:* non esistono differenze clinicamente rilevanti della farmacocinetica di cinacalcet dovute all'età.

*Compromissione renale:* il profilo farmacocinetico di cinacalcet nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave e in quelli in emodialisi o in dialisi peritoneale è simile a quello rilevato in volontari sani.

*Compromissione epatica:* la compromissione epatica lieve non ha influenzato in modo particolare la farmacocinetica di cinacalcet. Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, la AUC media di cinacalcet è stata all'incirca 2 volte più elevata in soggetti con compromissione moderata e circa 4 volte superiore in soggetti con compromissione grave. Nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave l'emivita media di cinacalcet è più lunga rispettivamente del 33% e del 70%. Il legame di cinacalcet alle proteine non viene influenzato dalla compromissione epatica. Dal momento che la dose viene titolata per ciascun soggetto in base ai parametri di sicurezza e di efficacia, nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun ulteriore aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

*Sesso:* la clearance di cinacalcet nelle donne potrebbe essere più bassa che negli uomini. Dal momento che la dose viene titolata individualmente, non sono necessarie ulteriori correzioni della dose dovute al sesso.

*Popolazione pediatrica:* la farmacocinetica di cinacalcet è stata studiata in 12 pazienti pediatrici (6-17 anni) con CKD sottoposti a dialisi che hanno ricevuto una singola dose orale di 15 mg. I valori medi della AUC e di  $C_{max}$  (23,5 (intervallo 7,22-77,2) ng\*hr/ml e 7,26 (intervallo 1,80-17,4) ng/ml, rispettivamente) erano approssimativamente entro il 30% della media dei valori per la AUC e  $C_{max}$  osservati in uno studio singolo in adulti sani che avevano ricevuto una dose singola di 30 mg (33,6 (intervallo 4,75-66,9) ng\*hr/ml e 5,42 (intervallo 1,41-12,7) ng/ml, rispettivamente). A causa dei limitati dati disponibili nei soggetti pediatrici, non si può escludere la possibilità di esposizioni più elevate in soggetti più leggeri/più giovani rispetto a soggetti più pesanti/più vecchi. La farmacocinetica in soggetti pediatrici dopo dosi multiple non è stata studiata.

*Fumo:* la clearance di cinacalcet è più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori, probabilmente a causa dell'induzione del metabolismo mediato dal CYP1A2. Il fatto che un paziente inizi o smetta di fumare potrebbe influenzare i livelli plasmatici di cinacalcet e rendere pertanto necessaria una correzione della dose.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cinacalcet non si è dimostrato teratogeno nel coniglio in seguito alla somministrazione di dosi che, in base alla AUC, erano pari a 0,4 volte la dose massima nell'uomo per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (180 mg al giorno). In base ai dati della AUC, la dose non teratogena nel ratto è stata 4,4 volte superiore alla dose massima per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario. Non sono stati rilevati effetti sulla fertilità nei maschi o nelle femmine in seguito a esposizioni anche 4 volte superiori alla dose di 180 mg/die usata nell'uomo (i margini di sicurezza nella piccola popolazione di pazienti trattati con una dose terapeutica massima di 360 mg/die sarebbero all'incirca la metà di quelli sopra indicati).

Nelle ratte gravide è stata rilevata una leggera diminuzione del peso corporeo e dell'assunzione di alimenti alla dose più elevata. Nel ratto è stata osservata una riduzione del peso dei feti a dosi per cui le madri avevano presentato un'ipocalcemia grave. È stato dimostrato che nel coniglio il cinacalcet attraversa la barriera placentare.

Cinacalcet non ha mostrato alcun potenziale genotossico o cancerogeno. I margini di sicurezza rilevati negli studi di tossicologia sono ristretti a causa dell'ipocalcemia dose-limitante osservata nei modelli animali sperimentali. Cataratta e opacità del cristallino sono state osservate negli studi di tossicologia e cancerogenesi a dosi ripetute effettuati nei roditori, ma non nei cani o nelle scimmie o negli studi clinici dove la formazione di cataratta veniva monitorata. Nei roditori è nota la comparsa di cataratta a seguito di ipocalcemia.

In studi *in vitro*, i valori  $CI_{50}$  per il trasportatore della serotonina e per i canali  $K_{ATP}$  sono risultati, rispettivamente, 7 e 12 volte superiori alla  $CE_{50}$  per il recettore sensibile al calcio, ottenuti nelle stesse condizioni sperimentali. La rilevanza clinica non è nota, tuttavia, la possibilità che cinacalcet agisca su questi target secondari non può essere completamente esclusa.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Amido di mais pregelatinizzato  
Cellulosa microcristallina  
K25 Povidone  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Magnesio stearato

Silice colloidale anidra  
Rivestimento della compressa

Poli(vinil alcool)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Indigotina (E 132) lacca d'alluminio  
Ferro ossido giallo (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVdC/alluminio contenente 14 compresse. Confezioni da 1 blister (14 compresse), 2 blister (28 compresse) , 6 blister (84 compresse) per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MEDICE Arzenimittel GmbH & Co. KG  
Kuhloweg 37  
58638 Iserlohn  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Scatola da 14 compresse rivestite con film:  
Scatola da 28 compresse rivestite con film:  
Scatola da 84 compresse rivestite con film:

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:  
Data del rinnovo più recente:

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2016

Agenzia Italiana del Farmaco