

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cinacalcet Mylan 30 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet Mylan 60 mg compresse rivestite con film.
Cinacalcet Mylan 90 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cinacalcet Mylan 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Cinacalcet Mylan 60 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Cinacalcet Mylan 90 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di cinacalcet (come cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Cinacalcet Mylan 30 mg compresse rivestite con film

Compressa con bordo smussato, biconvessa, ovale, rivestita con film, verde, 10,0 mm x 6,4 mm, con impresso M su un lato e CI30 sul lato opposto.

Cinacalcet Mylan 60 mg compresse rivestite con film

Compressa con bordo smussato, biconvessa, ovale, rivestita con film, verde, 12,5 mm x 8,0 mm, con impresso M su un lato e CI60 sul lato opposto.

Cinacalcet Mylan 90 mg compresse rivestite con film

Compressa con bordo smussato, biconvessa, ovale, rivestita con film, verde, 14,3 mm x 9,0 mm, con impresso M su un lato e CI90 sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperparatiroidismo secondario

Adulti

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

Popolazione pediatrica

Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (HPT) nei bambini di età superiore o uguale ai 3 anni con malattia renale in fase terminale (ESRD) in terapia dialitica di mantenimento in cui il valore di HPT secondario non è adeguatamente controllato con la terapia standard (vedere paragrafo 4.4).

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

Carcinoma paratiroideo e iperparatiroidismo primario negli adulti

Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti adulti 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

Posologia

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 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. Si deve fare riferimento alle attuali linee guida di trattamento.

Dopo l'inizio del trattamento con cinacalcet 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 non altera il rapporto tra iPTH e biPTH.

Aggiustamenti della dose basati sui livelli sierici di calcio

Il calcio sierico corretto deve essere misurato e monitorato e deve essere pari o al di sopra del limite inferiore del range di normalità prima della somministrazione della prima dose di cinacalcet (vedere paragrafo 4.4). L'intervallo normale del calcio può variare secondo i metodi utilizzati dal laboratorio locale.

Durante l'aumento graduale della dose si devono misurare frequentemente i livelli sierici di calcio, e comunque entro una settimana dall'inizio del trattamento con cinacalcet o da una modifica della dose. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, i livelli sierici di calcio dovranno essere misurati circa ogni mese.

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

Livello sierico di calcio corretto o sintomi clinici di ipocalcemia	Raccomandazioni
< 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 fosfato 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.

<p>≤ 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</p>	<p>Sospendere la somministrazione di cinacalcet finché i livelli sierici di calcio 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.</p>
---	---

Popolazione pediatrica

Il calcio sierico corretto deve essere nel range superiore, o sopra, l'intervallo di riferimento specifico per l'età prima della somministrazione della prima dose di cinacalcet e attentamente monitorato (vedere paragrafo 4.4). Il range di normalità del calcio può variare secondo i metodi utilizzati dal laboratorio locale e sulla base dell'età del bambino/paziente.

La dose iniziale raccomandata per i bambini di età compresa fra ≥ 3 anni e < 18 anni è di ≤ 0,20 mg/kg una volta al giorno sulla base del peso secco del paziente (vedere tabella 1).

La dose può essere aumentata per raggiungere una concentrazione desiderata di iPTH. La dose deve essere aumentata in sequenza attraverso i livelli di dose disponibili (vedi tabella 1) non più frequentemente di ogni 4 settimane. La dose può essere aumentata fino a una dose massima di 2,5 mg/kg/die, in modo da non superare la dose giornaliera totale di 180 mg.

Tabella 1: Dose giornaliera di Cinacalcet Mylan in pazienti pediatrici

Peso secco del paziente (kg)	Dose iniziale (mg)	Dosi sequenziali disponibili (mg)
da 10 a < 12,5	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 e 15
da ≥ 12,5 a < 25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15 e 30
da ≥ 25 a < 36	5	5, 10, 15, 30 e 60
da ≥ 36 a < 50		5, 10, 15, 30, 60 e 90
da ≥ 50 a < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 e 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 e 180

Per i bambini che necessitano di dosi inferiori a 30 mg o che non sono in grado di deglutire le compresse, si devono utilizzare altre forme farmaceutiche di prodotti a base di cinacalcet più adatte.

Aggiustamenti della dose basati sui livelli di PTH

I livelli di PTH devono essere misurati almeno 12 ore dopo il dosaggio di cinacalcet e l'iPTH deve essere misurato da 1 a 4 settimane dopo l'inizio o l'aggiustamento della dose di cinacalcet.

La dose deve essere aggiustata sulla base dell'iPTH come riportato di seguito:

- Se l'iPTH è < 150 pg/mL (15,9 pmol/L) e ≥ 100 pg/mL (10,6 pmol/L), ridurre la dose di cinacalcet alla dose successiva più bassa.
- Se l'iPTH è < 100 pg/mL (10,6 pmol/L), sospendere il trattamento con cinacalcet; riprendere cinacalcet alla dose successiva più bassa una volta che l'iPTH è > 150 pg/mL (15,9 pmol/L). Se il trattamento con cinacalcet è stato sospeso per più di 14 giorni, riprendere alla dose iniziale raccomandata.

Aggiustamenti della dose basati sui livelli sierici di calcio

Il calcio sierico deve essere misurato entro 1 settimana dopo l'inizio o l'aggiustamento della dose di cinacalcet.

Una volta stabilita la dose di mantenimento, si raccomanda la misurazione settimanale del calcio sierico. I livelli di calcio sierico nei pazienti pediatrici devono essere mantenuti entro il range di normalità. Se i livelli di calcio sierico diminuiscono al di sotto del range di normalità o si manifestano sintomi di ipocalcemia, devono essere apportati appropriati aggiustamenti di dose come mostrato nella sottostante tabella 2

Tabella 2: Aggiustamento della dose in pazienti pediatrici di età compresa fra ≥ 3 anni e < 18 anni

Valore di calcio sierico corretto o sintomi clinici di ipocalcemia	Raccomandazioni per il dosaggio
Calcio sierico corretto a livello o al di sotto del limite inferiore del range di normalità specifico per età o se si verificano sintomi di ipocalcemia, indipendentemente dal livello del calcio.	Sospendere il trattamento con cinacalcet. * Somministrare integratori di calcio, chelanti del fosforo contenenti calcio e/o steroli della vitamina D come clinicamente indicato.
Calcio totale sierico corretto è al di sopra del limite inferiore del range di normalità specifico per età, e i sintomi di ipocalcemia si sono risolti.	Riprendere alla dose successiva più bassa. Se il trattamento con cinacalcet è stato interrotto per più di 14 giorni, riprendere alla dose iniziale raccomandata. Se il paziente stava ricevendo la dose più bassa (1 mg/die) prima dell'interruzione, riprendere alla stessa dose (1 mg/die).

*Se la dose è stata interrotta, il calcio sierico corretto deve essere misurato entro 5 - 7 giorni

La sicurezza e l'efficacia di Cinacalcet Mylan nei bambini di età inferiore a 3 anni per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario non sono state stabilite. I dati disponibili sono insufficienti

Passaggio da etelcalcetide a Cinacalcet Mylan

Non sono stati studiati nei pazienti il passaggio da etelcalcetide a Cinacalcet Mylan e il periodo di wash-out appropriato. Nei pazienti che hanno interrotto etelcalcetide, Cinacalcet Mylan non deve essere iniziato prima del completamento di almeno tre sessioni di emodialisi successive, momento in cui deve essere misurato il calcio sierico. Assicurarsi che i livelli sierici di calcio siano all'interno del range di normalità prima di iniziare il trattamento con Cinacalcet Mylan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

Adulti e anziani (> 65 anni)

La dose iniziale di Cinacalcet Mylan raccomandata nell'adulto è pari a 30 mg due volte al giorno. La dose di cinacalcet 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 sierica di calcio 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 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 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 (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cinacalcet nei bambini per il trattamento del carcinoma paratiroideo e dell'iperparatiroidismo primario non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Insufficienza epatica

Non è necessario modificare la dose iniziale. Cinacalcet deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a severa 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.

Le compresse devono essere assunte intere e non devono essere masticate, frantumate o divise. Si raccomanda di assumere Cinacalcet Mylan 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).

4.3 Controindicazioni

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

Ipocalcemia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Calcio sierico

In pazienti adulti e in pazienti pediatriche trattati con cinacalcet, 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.

Poiché cinacalcet riduce il calcio sierico, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare un'eventuale ipocalcemia (vedere paragrafo 4.2). Il calcio sierico deve essere misurato entro una settimana dopo l'inizio o l'aggiustamento della dose di cinacalcet.

Adulti

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

Approssimativamente il 30% dei pazienti con insufficienza renale cronica 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).

Popolazione pediatrica

Cinacalcet Mylan deve essere iniziato solo per il trattamento dell'HPT secondario nei bambini di età ≥ 3 anni con ESRD in terapia dialitica di mantenimento, in cui HPT secondario non è adeguatamente controllato con la terapia standard e quando il calcio sierico è nel range superiore, o sopra, l'intervallo di riferimento specifico per l'età.

Monitorare attentamente i livelli di calcio sierico (vedere paragrafo 4.2) e l'aderenza del paziente durante il trattamento con cinacalcet. Non iniziare cinacalcet o aumentare la dose se si sospetta non aderenza.

Prima di iniziare cinacalcet e durante il trattamento, considerare i rischi e i benefici del trattamento e la capacità del paziente di rispettare le raccomandazioni di monitoraggio e gestione del rischio di ipocalcemia.

Informare i pazienti pediatrici e/o i loro caregiver dei sintomi dell'ipocalcemia e sull'importanza dell'aderenza alle istruzioni sul monitoraggio del calcio sierico, la posologia e il metodo di somministrazione.

Pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi

Cinacalcet non è indicato nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi. In sperimentazioni cliniche, in pazienti con insufficienza renale cronica 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 insufficienza 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

Sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti trattati con cinacalcet (vedere paragrafo 4.8). Riduzioni significative dei livelli sierici di calcio determinano un abbassamento della soglia di insorgenza delle convulsioni. Pertanto, i livelli di calcio sierico devono essere attentamente monitorati nei pazienti che ricevono cinacalcet, in particolare nei pazienti con una storia di epilessia.

Ipotensione e/o peggioramento della insufficienza cardiaca

Sono stati riportati casi isolati, idiosincratichi di ipotensione e/o di peggioramento della insufficienza 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 (vedere paragrafo 4.8).

Co-somministrazione con altri medicinali

Somministrare cinacalcet con cautela nei pazienti che ricevono altri medicinali noti per diminuire il calcio sierico. Monitorare attentamente il calcio sierico (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti che ricevono cinacalcet non devono essere trattati con etalcalcetide. La somministrazione concomitante può portare a ipocalcemia severa.

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 i livelli di PTH scendono al di sotto dell'obiettivo raccomandato, si deve ridurre la dose di cinacalcet e/o di vitamina D o interrompere il trattamento.

Livelli di testosterone

Nei pazienti con ESRD i livelli di testosterone sono spesso inferiori al range di normalità. In uno studio clinico, condotto in pazienti adulti 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 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 per un periodo di 3 anni. La rilevanza clinica di queste riduzioni del testosterone sierico non è nota.

Insufficienza epatica

Poiché nei pazienti con insufficienza epatica moderata o severa (classificazione di Child-Pugh) si possono raggiungere livelli plasmatici di cinacalcet 2-4 volte superiori, cinacalcet 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

Medicinali noti per ridurre il calcio sierico

La somministrazione concomitante di cinacalcet con altri medicinali noti per diminuire i livelli sierici di calcio può portare a un aumentato rischio di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che

ricevono cinacalcet non devono essere trattati con etelcalcetide (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri medicinali su cinacalcet

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 può essere necessaria nel caso in cui un paziente trattato con cinacalcet 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. Può 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 contemporaneamente a medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, titolati individualmente e con un ristretto indice terapeutico (per es. flecainide, propafenone, metoprololo, desipramina, nortriptilina, clomipramina) possono 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 triciclico 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 di 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

ratti e conigli gravidi 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 Mylan deve essere usato durante la gravidanza solo qualora i benefici potenziali giustifichino i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se cinacalcet venga escreto nel latte materno. Cinacalcet viene escreto nel latte di ratti in allattamento con un elevato rapporto latte/plasma. Dopo un'attenta valutazione del rapporto benefici/rischi, si dovrà prendere la decisione di interrompere l'allattamento al seno oppure il trattamento con Cinacalcet Mylan.

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

Capogiri e convulsioni che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari sono stati riportati da pazienti trattati con cinacalcet (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Iperparatiroidismo secondario, carcinoma paratiroideo 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.

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 comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Incidenza delle reazioni avverse negli studi clinici controllati e nell'esperienza post-marketing:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia Diminuzione dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso		Convulsioni Capogiri Parestesia Cefalea	
Patologie cardiache			peggioramento della insufficienza cardiaca* †

			Prolungamento del QT e aritmia ventricolare secondaria a ipocalcemia* †
Patologie vascolari		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Infezione delle vie respiratorie superiori Dispnea Tosse	
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Dispepsia Diarrea Dolore addominale Dolore all'addome superiore Costipazione	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia Spasmi muscolari Mal di schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	
Esami diagnostici		Ipocalcemia† Iperpotassiemia Ridotti livelli di testosterone†	

*vedere paragrafo descrizione delle reazioni avverse selezionate

† vedere paragrafo 4.4

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. Le frequenze dei singoli eventi, inclusi angioedema e orticaria, non possono essere calcolate sulla base dei dati disponibili.

Ipotensione e/o peggioramento della insufficienza cardiaca

Durante la sorveglianza della sicurezza post-marketing, sono stati riportati casi idiosincratichi di ipotensione e/o peggioramento della insufficienza 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, le frequenze di questi eventi non possono essere calcolate sulla base dei dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di cinacalcet per il trattamento dell'HPT secondario in pazienti pediatrici con ESRD in dialisi è stata valutata in due studi controllati e randomizzati e in uno studio a braccio singolo (vedere paragrafo 5.1). Tra tutti i soggetti pediatrici esposti a cinacalcet negli studi clinici, un totale di 19 soggetti (24,1%; 64,5 per 100 soggetti/anno) hanno avuto almeno un evento avverso di ipocalcemia. Un evento con esito fatale è stato riportato in un paziente con ipocalcemia severa arruolato in uno studio clinico pediatrico (vedere paragrafo 4.4).

Cinacalcet Mylan deve essere usato nei pazienti pediatrici solo se il potenziale benefico giustifica il potenziale rischio.

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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In pazienti adulti sottoposti a dialisi sono state somministrate dosi fino a 300 mg una volta al giorno senza che abbiano causato problemi di sicurezza. Una dose giornaliera di 3,9 mg/kg è stata prescritta ad un paziente pediatrico sottoposto a dialisi in uno studio clinico con conseguente lieve dolore allo stomaco, nausea e vomito.

Il sovradosaggio di cinacalcet 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 antiparatiroidici. 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

Adulti

Nei pazienti con insufficienza 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-fosfato sierico (Ca x P), del calcio e del fosfato 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 insufficienza 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 insufficienza renale pre-dialisi. Questi studi dimostrano che i pazienti con insufficienza renale cronica 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 può essere dovuto ai più bassi livelli di calcio basali e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

EVOLVE (EValuation Of CinacalcetTherapy to Lower CardioVascular Events), uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto al fine di valutare gli effetti di cinacalcet versus placebo sulla riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause e di eventi cardiovascolari in 3.883 pazienti con iperparatiroidismo secondario e insufficienza renale cronica 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, insufficienza 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.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di cinacalcet per il trattamento dell'HPT secondario nei pazienti pediatrici con ESRD in dialisi sono state valutate in due studi controllati e randomizzati e in uno studio a braccio singolo.

Lo studio 1 era uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 43 pazienti di età compresa fra 6 anni e < 18 anni sono stati randomizzati a ricevere cinacalcet (n = 22) o placebo (n = 21). Lo studio consisteva in un periodo di titolazione della dose di 24 settimane seguito da una fase di valutazione dell'efficacia di 6 settimane (EAP) e da un periodo di estensione in aperto di 30 settimane. L'età media al basale era di 13 anni (da 6 a 18 anni). La maggior parte dei pazienti (91%) stava utilizzando steroli della vitamina D al basale. Le concentrazioni medie (SD) di iPTH al basale erano 757,1 (440,1) pg/mL per il gruppo cinacalcet e 795,8 (537,9) pg/mL per il gruppo placebo. Le concentrazioni medie (SD) del calcio sierico totale corretto al basale erano 9,9 (0,5) mg/dL per il gruppo cinacalcet e 9,9 (0,6) mg/dL per il gruppo placebo. La dose media massima giornaliera di cinacalcet era di 1,0 mg/kg/die.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario ($\geq 30\%$ di riduzione rispetto al basale nell'iPTH medio plasmatico durante l'EAP; settimane da 25 a 30) era del 55% nel gruppo cinacalcet e del 19,0% nel gruppo placebo (p = 0,02). I livelli medi del calcio sierico durante l'EAP erano all'interno del range di normalità per il gruppo di trattamento con cinacalcet. Questo studio è stato

terminato in anticipo a causa di un evento con esito fatale con ipocalcemia grave nel gruppo cinacalcet (vedere paragrafo 4.8).

Lo studio 2 era uno studio in aperto in cui 55 pazienti di età compresa fra 6 anni e < 18 anni (media 13 anni) sono stati randomizzati a ricevere cinacalcet in aggiunta alla terapia standard (SOC, n = 27) o solo SOC (n = 28). La maggior parte dei pazienti (75%) stava utilizzando steroli della vitamina D al basale. Le concentrazioni medie (SD) di iPTH al basale erano 946 (635) pg/mL per il gruppo cinacalcet + SOC e 1.228 (732) pg/mL per il gruppo SOC. Le concentrazioni medie (SD) del calcio sierico totale corretto al basale erano 9,8 (0,6) mg/dL per il gruppo cinacalcet + SOC e 9,8 (0,6) mg/dL per il gruppo SOC. 25 soggetti hanno ricevuto almeno una dose di cinacalcet e la dose media massima giornaliera di cinacalcet è stata di 0,55 mg/kg/die. Lo studio non ha raggiunto il suo endpoint primario ($\geq 30\%$ di riduzione dell'iPTH plasmatico rispetto al basale durante l'EAP; settimane da 17 a 20). La riduzione $\geq 30\%$ dell'iPTH plasmatico medio rispetto al basale durante l'EAP è stata raggiunta dal 22% dei pazienti nel gruppo cinacalcet + SOC e dal 32% dei pazienti nel gruppo SOC.

Lo studio 3 era uno studio in aperto, a braccio singolo, di sicurezza della durata di 26 settimane in pazienti di età compresa fra 8 mesi e < 6 anni (età media di 3 anni). I pazienti che ricevevano medicinali concomitanti noti per prolungare l'intervallo QT corretto sono stati esclusi dallo studio. Il peso secco medio al basale era di 12 kg. La dose iniziale di cinacalcet era di 0,20 mg/kg. La maggioranza dei pazienti (89%) stava utilizzando steroli della vitamina D al basale.

Diciassette pazienti hanno ricevuto almeno una dose di cinacalcet e 11 hanno completato almeno 12 settimane di trattamento. Nessun paziente di età compresa fra i 2 anni e i 5 anni ha avuto il calcio sierico corretto < 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L). Le concentrazioni di iPTH dal basale sono state ridotte di $\geq 30\%$ nel 71% (12 su 17) dei pazienti in studio.

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

In uno studio clinico, 46 pazienti adulti (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 ≥ 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 (18) dei 29 pazienti (62%) con carcinoma paratiroideo e 15 su 17 pazienti (88%) con iperparatiroidismo primario hanno ottenuto una riduzione della calcemia ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

In uno studio controllato verso placebo della durata di 28 settimane, sono stati inclusi 67 pazienti adulti 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 range normale. 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 ≥ 1 mg / dl (0,25 mmol / l) 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, 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 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 i livelli di PTH sono stati misurati al termine dell'intervallo tra una dose e la successiva.

Popolazione speciale

Anziani

Non esistono differenze clinicamente rilevanti della farmacocinetica di cinacalcet dovute all'età.

Insufficienza renale

Il profilo farmacocinetico di cinacalcet nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e severa e in quelli in emodialisi o in dialisi peritoneale è simile a quello rilevato in volontari sani.

Insufficienza epatica

L'insufficienza 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 insufficienza moderata e circa 4 volte superiore in soggetti con insufficienza severa. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata e severa l'emivita media di cinacalcet è più lunga rispettivamente del 33% e del 70%. Il legame di cinacalcet alle proteine non viene influenzato dall'insufficienza epatica. Dal momento che la dose viene titolata per

ciascun soggetto in base ai parametri di sicurezza e di efficacia, nei pazienti con insufficienza epatica non è necessario alcun ulteriore aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso

La clearance di cinacalcet nelle donne può 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 pazienti pediatrici con ESRD sottoposti a dialisi di età compresa tra 3 e 17 anni. Dopo che hanno ricevuto una dose singola giornaliera e dosi multiple giornaliere per via orale di cinacalcet, le concentrazioni plasmatiche di cinacalcet (valori di AUC e C_{max} dopo normalizzazione per dose e peso) erano simili a quelle osservate nei pazienti adulti.

È stata eseguita un'analisi farmacocinetica di popolazione per valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Questa analisi non ha mostrato alcun impatto significativo di età, sesso, razza, superficie corporea e peso corporeo sulla farmacocinetica di cinacalcet.

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 può 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 nell'uomo 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 corrispondono all'incirca alla metà di quelli sopra indicati).

Nei ratti gravidi 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.

In studi di tossicità nei cani giovani sono stati osservati tremori secondari alla riduzione sierica del calcio, emesi, riduzione e aumento del peso corporeo, riduzione della massa dei globuli rossi, leggera diminuzione dei parametri della densitometria ossea, allargamento reversibile delle piastre di crescita delle ossa lunghe, e alterazioni istologiche dei linfoidi (limitate alla cavità toracica attribuite ad emesi cronica). Tutti questi effetti sono stati osservati in seguito ad esposizione sistemica, sulla base della

AUC, approssimativamente equivalente all'esposizione in pazienti alla massima dose per l'ipertiroidismo secondario.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Povidone
Crospovidone (tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Titanio biossido (E171)
Glicerolo triacetato
Indigotina (E132)
Ossido di ferro 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

Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg e 90 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC/PVdC/alluminio contenente 28 compresse rivestite con film e blister perforati a dose singola da 28 x 1, 30 x 1 e 84 x 1 compresse.

Cinacalcet Mylan 30 mg compresse rivestite con film

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene (PP) con sigillo a induzione contenente 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Francia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1054/001
EU/1/15/1054/002
EU/1/15/1054/003
EU/1/15/1054/004
EU/1/15/1054/005
EU/1/15/1054/006
EU/1/15/1054/007
EU/1/15/1054/008
EU/1/15/1054/009
EU/1/15/1054/010
EU/1/15/1054/011
EU/1/15/1054/012
EU/1/15/1054/013
EU/1/15/1054/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015
Data dell'ultimo rinnovo: 24 settembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungheria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).