



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CINACALCET DOC 30 mg compresse rivestite con film
CINACALCET DOC 60 mg compresse rivestite con film
CINACALCET DOC 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 90 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestite con film (compressa).

Compresse rivestite ovali biconvesse di colore verde (approssimativamente 4.5 x 7 mm), con impresso C9CC su un lato e 30 sull'altro lato

Compresse rivestite ovali biconvesse di colore verde (approssimativamente 5.5 x 9 mm), con impresso C9CC su un lato e 60 sull'altro lato

Compresse rivestite ovali biconvesse di colore verde (approssimativamente 6.5 x 10.5 mm), con impresso C9CC su un lato e 90 sull'altro lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

CINACALCET DOC può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, se necessario, chelanti del fosfato e/o steroli della vitamina D (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con:

- carcinoma paratiroideo
- HPT 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 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 PTH 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 PTH intatto e PTH biointatto.

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 i livelli di calcio sierici frequentemente, 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 di calcio sierici dovranno essere misurati circa ogni mese. Qualora i livelli di calcio sierici corretti dovessero diminuire al di sotto di 8.4 mg/ml (2.1 mmol/l) e/o si verificassero sintomi di ipocalcemia, si raccomanda la seguente gestione:

Valori del calcio sierico 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	Chelanti del fosforo contenenti calcio, steroli della vitamina D e/o aggiustamento delle concentrazioni di calcio nella soluzione dialitica possono essere usati per aumentare il calcio sierico, 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
≤ 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 finché i livelli sierici di calcio non raggiungono il valore di 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.

Bambini e adolescenti

Cinacalcet non è indicato per l'uso nei bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Passaggio da etelcalcetide a cinacalcet

Non sono stati studiati nei pazienti il passaggio da etelcalcetide a cinacalcet e il periodo di *wash-out* appropriato. Nei pazienti che hanno interrotto etelcalcetide, cinacalcet 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 di calcio sierico siano all'interno del range di normalità prima di iniziare il trattamento con cinacalcet (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Carcinoma paratiroideo e iperparatiroidismo primario

Adulti e anziani (> 65 anni)

La dose iniziale raccomandata di cinacalcet per adulti è 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).

Bambini e adolescenti

Cinacalcet non è indicato per l'uso nei bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non è necessario modificare la dose iniziale. Cinacalcet 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.

Le compresse devono essere assunte intere e non devono essere masticate, frantumate o divise.

Si raccomanda di assumere cinacalcet durante i pasti o subito dopo il pasto, dato che gli studi clinici hanno 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.

Ipopalcemia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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. Una volta che la dose di mantenimento è stata stabilita, il calcio sierico deve essere misurato approssimativamente ogni mese.

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

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).

Pazienti con compromissione renale cronica non in dialisi

Cinacalcet non è indicato nei pazienti con CKD non in dialisi. Nelle sperimentazioni cliniche, in pazienti con 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 CKD 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 nei 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 compromissione cardiaca

Sono stati riportati casi 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 (vedere paragrafo 4.8).

Co-somministrazione con altri medicinali

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

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

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 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 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.

Compromissione epatica

Poiché nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (classificazione di Child-Pugh) si possono raggiungere livelli plasmatici di cinacalcet 2 a 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 e altre forme d'interazione

Medicinali noti per ridurre il calcio sierico

La somministrazione concomitante di cinacalcet con altri medicinali noti per diminuire i livelli di calcio sierico 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

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 potrebbe essere necessaria nel caso in cui un paziente trattato con cinacalcet inizi o interrompa una terapia con un inibitore potente (per es. ketoconazolo, itraconazolo, telitromicina, voriconazolo o ritonavir) o con un induttore potente (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 risultata più elevata del 36-38% nei fumatori rispetto ai non fumatori. L'effetto degli 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 co-somministrazione di carbonato di calcio (una dose singola da 1.500 mg) non ha alterato la farmacocinetica del cinacalcet.

Sevelamer: la co-somministrazione di sevelamer (2400 mg tid) non ha alterato la farmacocinetica di cinacalcet.

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

Effetti di cinacalcet su altri medicinali

Medicinali metabolizzati dall'enzima P450 2D6 (CYP2D6): cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6. Nel caso in cui si somministrino cinacalcet 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 co-somministrazione di 90 mg di cinacalcet una volta al giorno 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.

Destrometorfano: dosi multiple di 50 mg di cinacalcet hanno aumentato l'AUC di 30 mg di destrometorfano (metabolizzato principalmente dal CYP2D6) di 11 volte nei metabolizzatori estensivi del CYP2D6.

Warfarin: dosi orali multiple di cinacalcet non hanno influenzato la farmacocinetica o la farmacodinamica (valutate in base al tempo di protrombina e al fattore VII della coagulazione) di warfarin. Il mancato effetto di cinacalcet sulla farmacocinetica di R e S warfarin e l'assenza di autoinduzione in seguito a somministrazione di dosi multiple nei pazienti indica che cinacalcet nell'uomo non è un induttore del CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9.

Midazolam: La co-somministrazione di cinacalcet (90 mg) con midazolam somministrato per via orale (2 mg), un substrato del CYP3A4 e CYP3A5, non ha alterato la farmacocinetica di midazolam. Questi dati suggeriscono che cinacalcet non influenzi la farmacocinetica di quelle classi di medicinali che sono metabolizzati dal CYP3A4 e dal CYP3A5, come alcuni immunodepressivi, incluse le ciclosporine 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 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 rischio/beneficio, si dovrà prendere la decisione di interrompere l'allattamento al seno oppure il trattamento con cinacalcet.

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

Cinacalcet può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, in quanto capogiri e convulsioni sono stati riportati da pazienti trattati con questo medicinale (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

a) 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.

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 migliore 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:

Classificazione per sistemi e organi secondo MeDRA	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema immunitario	Comune *	Reazioni di ipersensibilità
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia Diminuzione dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Comune	Convulsioni † Capogiri Parestesia Cefalea
Patologie cardiache	Non nota *	Peggioramento della compromissione cardiaca † Prolungamento del QT e aritmia ventricolare secondaria all'ipocalcemia †
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Infezione delle vie respiratorie superiori Dispnea Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Vomito
	Comune	Dispepsia Diarrea Dolore addominale Dolore all'addome superiore Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia Spasmi muscolari Mal di schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia
Esami diagnostici	Comune	Ipotensione † Iperpotassiemia Ridotti livelli di testosterone †

† vedere paragrafo 4.4

* vedere sezione c

c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni di ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità incluse angioedema e orticaria sono state identificate durante l'uso post-marketing di cinacalcet. Le frequenze degli eventi individuali inclusi angioedema e orticaria non può essere stimata dai dati disponibili.

Ipotensione e/o peggioramento della compromissione cardiaca

Durante la sorveglianza sulla 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 stimata sulla base dei dati disponibili.

Prolungamento del QT e aritmia ventricolare secondaria all'ipocalcemia

Prolungamento del QT e aritmia ventricolare secondaria all'ipocalcemia sono stati identificati durante l'uso post-marketing di cinacalcet, la frequenza dei quali non può essere stimata sulla base dei dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

d) 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 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 il sistema nazionale di segnalazione <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 può portare a ipocalcemia. Nel caso di overdose, i pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di ipocalcemia, e il trattamento deve essere 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, agenti antiparatiroidi. ATC code: H05BX01

Meccanismo di azione

Il recettore sensibile al calcio sulla superficie delle cellule principali della ghiandola paratiroidea è il principale regolatore della secrezione di PTH. Cinacalcet è un agente calcimimetico che abbassa direttamente i livelli di PTH aumentando la sensibilità del recettore sensibile al calcio nei confronti del calcio extracellulare. La riduzione del PTH è associata a un concomitante calo nei livelli di calcio sierico.

La riduzione dei livelli di PTH si correla con la concentrazione di cinacalcet.

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

Iperparatiroidismo secondario

Adulti

Nei pazienti con ESRD e iperparatiroidismo secondario, non controllato, sottoposti a dialisi (n = 1136), sono stati condotti tre studi clinici, in doppio cieco e controllati verso placebo, della durata di 6 mesi. I dati demografici e le valutazioni basali erano tipici della popolazione di pazienti in dialisi con HPT secondario. Le concentrazioni basali medie di 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 e i risultati erano sovrapponibili in tutti e tre gli studi. In ciascuno degli studi, l'endpoint primario (la percentuale di pazienti con un iPTH ≤ 250 pg/ml (≤26,5 pmol/l)) è stato raggiunto dal 41%, 46% e 35% dei pazienti trattati con cinacalcet rispetto al 4%, 7% e 6% dei pazienti trattati con il placebo. Circa il 60% dei pazienti trattati con cinacalcet ha raggiunto una riduzione ≥ 30% dei livelli di iPTH e questo effetto è stato registrato per qualsiasi livello basale di iPTH. Le riduzioni medie nel siero del Ca x P, del calcio e del fosforo sono state rispettivamente del 14%, 7% e 8%.

Le riduzioni dell'iPTH e del Ca x P si sono mantenute fino a 12 mesi di trattamento. Cinacalcet ha ridotto l'iPTH e il Ca x P, i livelli di calcio e di fosforo indipendentemente dal livello basale di iPTH o di Ca x P, dalla modalità di dialisi (PD vs HD), dalla durata della dialisi e dalla eventuale somministrazione di steroli della vitamina D.

Riduzioni del PTH erano associate con riduzioni non significative dei marcatori del metabolismo osseo (fosfatasi alcalina specifica dell'osso, 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 CKD e HPT 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 HPT secondario in dialisi. Non sono state tuttavia ancora stabilite l'efficacia, la sicurezza, le dosi ottimali e gli obiettivi di trattamento nei pazienti in terapia pre-dialitica con compromissione renale. Questi studi dimostrano che i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, trattati con cinacalcet, presentano un rischio aumentato 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 HPT 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.

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 (29 con carcinoma paratiroideo, 17 con HPT 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 HPT 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 HPT 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 HPT 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 HPT 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 ≥ 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, 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 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 nell'intervallo 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.

Anziani: Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cinacalcet dovute all'età.

Insufficienza 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.

Insufficienza 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 un 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 per ciascun soggetto, non sono necessarie ulteriori correzioni della dose dovute al sesso.

Popolazione pediatrica: la farmacocinetica di cinacalcet è stata studiata in pazienti pediatriche con ESRD sottoposte 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 effettuata un'analisi farmacocinetica di popolazione per valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. Questa analisi non ha mostrato un impatto significativo dell'età, del sesso, della razza, della superficie corporea e del 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 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'HPT 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'HPT 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.

In studi di tossicità nei cani giovani sono stati osservati tremori secondari alla riduzione del calcio sierico, emesi, riduzione e aumento del peso corporeo, riduzione della massa delle cellule rosse, leggera diminuzione dei parametri della densitometria ossea, allargamento reversibile delle piastre di crescita delle ossa lunghe, e modifiche linfoidi istologiche (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'iperparatiroidismo secondario.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido pregelatinizzato (mais)
Cellulosa microcristallina (E460)
Povidone (K-29/32)
Crospovidone (tipo A e B)
Magnesio stearato (E572)
Silice, colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Polivinil alcol parzialmente idrolizzato (E1203)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol (L 4000)
Talco (E553b)
FD&C Blue#2/Indaco carminio-lacca di alluminio (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodi di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters trasparente PVC/PE/PVDC/Al. Confezione da 28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l, Via Turati 40, 20121 Milano, Italia

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

AIC 046894010 "30 mg compresse rivestite con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al
AIC 046894022 "60 mg compresse rivestite con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al
AIC 046894034 "90 mg compresse rivestite con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2021