

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CINACALCET/RAFARM 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
CINACALCET/RAFARM 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
CINACALCET/RAFARM 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει cinacalcet ως υδροχλωρική που αντιστοιχεί σε 30 mg CINACALCET/RAFARM.

Κάθε δισκίο περιέχει cinacalcet ως υδροχλωρική που αντιστοιχεί σε 60 mg CINACALCET/RAFARM.

Κάθε δισκίο περιέχει cinacalcet ως υδροχλωρική που αντιστοιχεί σε 90 mg CINACALCET/RAFARM.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο των 30 mg περιέχει 0,3 mg λακτόζης.

Κάθε δισκίο των 60 mg περιέχει 0,6 mg λακτόζης.

Κάθε δισκίο των 90 mg περιέχει 0,9 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Το CINACALCET/RAFARM 30 mg είναι ανοιχτού πράσινου χρώματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Είναι οβάλ και φέρουν την επισήμανση “30” στη μία πλευρά (Πλάτος: 4,4 έως 4,7 χιλιοστά, Μήκος: 6,9 έως 7,2 χιλιοστά).

Το CINACALCET/RAFARM 60 mg είναι ανοιχτού πράσινου χρώματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Είναι οβάλ και φέρουν την επισήμανση “60” στη μία πλευρά (Πλάτος: 5,5 έως 5,7 χιλιοστά, Μήκος: 8,7 έως 8,9 χιλιοστά).

Το CINACALCET/RAFARM 90 mg είναι ανοιχτού πράσινου χρώματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Είναι οβάλ και φέρουν την επισήμανση “90” στη μία πλευρά (Πλάτος : 6,5 έως 6,7 χιλιοστά, Μήκος: 9,9 έως 10,2 χιλιοστά).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες

Θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (HPT) σε ενήλικους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), οι οποίοι υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, ως θεραπεία συντήρησης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (HPT) σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση ως θεραπεία συντήρησης και στα οποία ο δευτεροπαθής HPT δεν ελέγχεται επαρκώς με τη συνήθη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Το CINACALCET/RAFARM μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος, το οποίο περιλαμβάνει δεσμευτές φωσφόρου και/ή στερόλες βιταμίνης D, ανάλογα με τις απαιτήσεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός σε ενήλικες

Μείωση της υπερασβεστιαμίας σε ενήλικους ασθενείς με:

- καρκίνωμα παραθυρεοειδούς.
- πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό για τους οποίους παραθυρεοειδεκτομή θα ήταν ενδεδειγμένη, βάσει των επιπέδων του ασβεστίου του ορού (όπως καθορίζεται από τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας), αλλά στους οποίους η παραθυρεοειδεκτομή δεν είναι κλινικά κατάλληλη ή αντενδείκνυται.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικες είναι 30 mg εφάπαξ ημερησίως. Το CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να τιτλοποιείται κάθε 2 ως 4 εβδομάδες ως μία μέγιστη δόση 180 mg εφάπαξ ημερησίως, προκειμένου, σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση, να επιτυγχάνεται η τιμή στόχος για την παραθορμόνη (PTH) μεταξύ 150-300 pg/ml (15,9 - 31,8 pmol/l), κατά τον προσδιορισμό της άθικτης παραθορμόνης (iPTH). Η εκτίμηση των επιπέδων της παραθορμόνης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης του CINACALCET/RAFARM. Αναφορά θα πρέπει να γίνεται στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Η PTH θα πρέπει να μετράται 1 έως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του CINACALCET/RAFARM. Η PTH θα πρέπει να παρακολουθείται περίπου κάθε 1 -3 μήνες κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Για τη μέτρηση των επιπέδων της PTH μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε η άθικτη παραθορμόνη (iPTH) είτε η βιολογικά άθικτη παραθορμόνη (biPTH). Η θεραπεία με CINACALCET/RAFARM δεν αλλάζει τη σχέση μεταξύ iPTH και biPTH.

Ρύθμιση της δόσης με βάση τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό

Το διορθωμένο ασβέστιο ορού θα πρέπει να μετριέται και να παρακολουθείται και θα πρέπει να είναι ίσο με ή υψηλότερο από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης του CINACALCET/RAFARM (βλ. παράγραφο 4.4). Το φυσιολογικό εύρος ασβεστίου μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τις μεθόδους μέτρησης που χρησιμοποιούνται από το τοπικό εργαστήριο.

Κατά τη διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης, τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του CINACALCET/RAFARM. Μετά τον καθορισμό της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κατά προσέγγιση μηνιαία. Σε περίπτωση που τα επίπεδα του διορθωμένου ασβεστίου του ορού μειωθούν κάτω από 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ή/και εμφανιστούν συμπτώματα, υπασβεστιαμίας συνιστάται η ακόλουθη αντιμετώπιση:

Επίπεδα διορθωμένου ασβεστίου ορού ή κλινικά συμπτώματα υπασβεστιαμίας	Συστάσεις
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) και > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ή σε περίπτωση εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων υπασβεστιαμίας	Φωσφοροδεσμευτικά που περιέχουν ασβέστιο, στερόλες βιταμίνης D ή/και ρύθμιση των συγκεντρώσεων ασβεστίου στο υγρό εξωκυτταρικού χώρου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση του ασβεστίου ορού ανάλογα με την κλινική κρίση.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) και > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ή εμμένοντα συμπτώματα υπασβεστιαμίας παρά τις προσπάθειες αύξησης του ασβεστίου ορού	Μείωση ή διακοπή της δόσης του CINACALCET/RAFARM.
Επίπεδα διορθωμένου ασβεστίου ορού ή κλινικά συμπτώματα υπασβεστιαμίας	Συστάσεις
≤7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ή εμμένοντα συμπτώματα υπασβεστιαμίας και μη δυνατότητα αύξησης της Βιταμίνης D	Διακοπή της χορήγησης του CINACALCET/RAFARM έως ότου επιτευχθούν επίπεδα ασβεστίου ορού 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ή/και υποχωρήσουν τα συμπτώματα της υπασβεστιαμίας. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με την επόμενη χαμηλότερη δόση του CINACALCET/RAFARM.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το διορθωμένο ασβέστιο ορού θα πρέπει να βρίσκεται στο άνω μέρος του εύρους του διαστήματος αναφοράς για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα ή και πάνω από αυτό πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης του CINACALCET/RAFARM και να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). Το φυσιολογικό εύρος ασβεστίου διαφέρει ανάλογα με τις μεθόδους μέτρησης που χρησιμοποιούνται από το τοπικό εργαστήριο και την ηλικία του παιδιού/ασθενούς.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για παιδιά ηλικίας ≥ 3 ετών έως < 18 ετών είναι $\leq 0,20$ mg/kg εφάπαξ ημερησίως με βάση το ξηρό σωματικό βάρος του ασθενούς (βλ. πίνακα 1).

Η δόση μπορεί να αυξηθεί για να επιτευχθεί ένα επιθυμητό εύρος-στόχος για την iPTH. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται διαδοχικά με τη χρήση των διαθέσιμων επιπέδων δόσης (βλ. πίνακα 1) όχι συχνότερα από κάθε 4 εβδομάδες. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως μία μέγιστη δόση 2,5 mg/kg/ημέρα, χωρίς η συνολική ημερήσια δόση να υπερβαίνει τα 180 mg.

Πίνακας 1. Ημερήσια δόση του CINACALCET/RAFARM σε παιδιατρικούς ασθενείς

Ξηρό σωματικό βάρος ασθενούς(kg)	Δόση έναρξης (mg)	Διαθέσιμα διαδοχικά επίπεδα δόσης (mg)
10 έως < 12,5	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 και 15
$\geq 12,5$ έως < 25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15 και 30
≥ 25 έως < 36	5	5, 10, 15, 30 και 60
≥ 36 έως < 50		5, 10, 15, 30, 60 και 90
≥ 50 έως < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 και 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 και 180

Ρύθμιση της δόσης με βάση τα επίπεδα PTH

Τα επίπεδα PTH θα πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης του CINACALCET/RAFARM και τα επίπεδα iPTH θα πρέπει να μετρούνται 1 έως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη ή τη ρύθμιση της δόσης του CINACALCET/RAFARM.

Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση τα επίπεδα iPTH όπως παρουσιάζεται πιο κάτω:

- Εάν τα επίπεδα iPTH είναι < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) και \geq 100 pg/ml (10,6 pmol/l), η δόση του CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να μειώνεται στην επόμενη χαμηλότερη δόση.
- Εάν τα επίπεδα iPTH είναι < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), η θεραπεία με CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να διακόπτεται και η χορήγηση του CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου στην επόμενη χαμηλότερη δόση όταν τα επίπεδα iPTH είναι > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Εάν η θεραπεία με CINACALCET/RAFARM έχει διακοπεί για περισσότερες από 14 ημέρες, η χορήγηση θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου με τη συνιστώμενη δόση έναρξης.

Ρύθμιση της δόσης με βάση τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό

Τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να μετρούνται εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη ή τη ρύθμιση της δόσης του CINACALCET/RAFARM.

Μετά την εδραίωση της δόσης συντήρησης, συνιστάται εβδομαδιαία μέτρηση του ασβεστίου ορού. Τα επίπεδα ασβεστίου ορού σε παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να διατηρούνται εντός του φυσιολογικού εύρους. Εάν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό μειωθούν κάτω από το φυσιολογικό εύρος ή εμφανιστούν συμπτώματα υπασβεστιαμίας, θα πρέπει να γίνουν τα κατάλληλα βήματα ρύθμισης της δόσης, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 2 πιο κάτω:

Πίνακας 2: Ρύθμιση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 3 έως < 18 ετών

Τιμή διορθωμένου ασβεστίου ορού ή κλινικά συμπτώματα υπασβεστιαμίας	Δοσολογικές συστάσεις
Το διορθωμένο ασβέστιο ορού είναι ίσο με ή χαμηλότερο από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα ή εάν εμφανιστούν συμπτώματα υπασβεστιαμίας, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ασβεστίου.	Διακοπή της θεραπείας με CINACALCET/RAFARM . [*] Χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου, φωσφοροδεσμευτικών που περιέχουν ασβέστιο ή/και στερολών βιταμίνης D, ως ενδείκνυται κλινικά.
Το διορθωμένο συνολικό ασβέστιο ορού είναι υψηλότερο από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα <u>και</u> Τα συμπτώματα υπασβεστιαμίας έχουν υποχωρήσει.	Επανάναρξη στην επόμενη χαμηλότερη δόση. Εάν η θεραπεία με CINACALCET/RAFARM έχει διακοπεί για περισσότερες από 14 ημέρες, η χορήγηση θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου με τη συνιστώμενη δόση έναρξης. Εάν ο ασθενής λάμβανε την κατώτατη δόση (1 mg/ημέρα) πριν από τη διακοπή, επανάναρξη με την ίδια δόση (1 mg/ημέρα).

^{*}Εάν έχει διακοπεί η χορήγηση της δόσης, τα διορθωμένα επίπεδα ασβεστίου ορού θα πρέπει να μετρούνται εντός 5 έως 7 ημερών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CINACALCET/RAFARM σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού δεν έχουν εδραιωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή.

Για παιδιά που χρειάζονται δόσεις μικρότερες από 30 mg ή που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, είναι διαθέσιμες άλλες δόσεις / φαρμακευτικές μορφές του CINACALCET/RAFARM.

Καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του CINACALCET/RAFARM για ενήλικες είναι 30 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση του CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να τιτλοποιείται κάθε 2 έως 4 εβδομάδες μέσω διαδοχικών δόσεων των 30 mg δύο φορές ημερησίως, 60 mg δύο φορές ημερησίως, 90 mg δύο φορές ημερησίως και 90 mg τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως, σύμφωνα με τις

απαιτήσεις προκειμένου να μειωθεί η συγκέντρωση του ασβεστίου του ορού στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή κάτω από αυτά. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 90 mg τέσσερις φορές ημερησίως.

Τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να μετρώνται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του CINACALCET/RAFARM. Μετά τον προσδιορισμό των επιπέδων της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κάθε 2 έως 3 μήνες. Μετά την τιτλοποίηση στη μέγιστη δόση του CINACALCET/RAFARM, τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Στην περίπτωση που δεν διατηρούνται κλινικά σημαντικές μειώσεις στο ασβέστιο του ορού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με CINACALCET/RAFARM (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CINACALCET/RAFARM σε παιδιά για τη θεραπεία του καρκινώματος του παραθυρεοειδούς και του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η αλλαγή της αρχικής δόσης. Το CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την τιτλοποίηση της δόσης και τη συνεχιζόμενη θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συνιστάται το CINACALCET/RAFARM να λαμβάνεται με το φαγητό ή αμέσως μετά από το γεύμα, καθώς μελέτες έδειξαν ότι η βιοδιαθεσιμότητα του cinacalcet αυξάνεται όταν λαμβάνεται με φαγητό (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να μασώνται, να συνθλίβονται ή να κόβονται στη μέση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπασβεστιαμία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασβέστιο ορού

Απειλητικά για τη ζωή συμβάντα και θανατηφόρες εκβάσεις που συνδέονται με υπασβεστιαμία έχουν αναφερθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CINACALCET/RAFARM. Οι εκδηλώσεις υπασβεστιαμίας μπορεί να περιλαμβάνουν παραισθησία, μυαλγία, κράμπες, τετανία και σπασμούς. Μείωση του ασβεστίου στον ορό μπορεί να παρατείνει επίσης το διάστημα QT, με πιθανό αποτέλεσμα κοιλιακή αρρυθμία απότοκο της υπασβεστιαμίας. Περιπτώσεις επιμήκυνσης του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για επιμήκυνση του διαστήματος QT, όπως ασθενείς με γνωστό συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT ή ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Δεδομένου ότι το cinacalcet μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν εμφάνιση υπασβεστιαμίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Το ασβέστιο ορού θα πρέπει να μετράται εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του CINACALCET/RAFARM.

Ενήλικες

Θεραπεία με CINACALCET/RAFARM δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με επίπεδα ασβεστίου ορού (διορθωμένα για λευκωματίνη) κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους. Σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) υπό εξωνεφρική κάθαρση στους οποίους χορηγήθηκε cinacalcet, περίπου 30% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση ασβεστίου ορού κάτω από 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χορήγηση του CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να ξεκινά για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς HPT μόνο σε παιδιά ηλικίας ≥ 3 ετών με ESRD που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση ως θεραπεία συντήρησης και στα οποία ο δευτεροπαθής HPT δεν ελέγχεται επαρκώς με τη συνήθη θεραπεία, όταν τα επίπεδα ασβεστίου ορού βρίσκονται στο άνω μέρος του εύρους του διαστήματος αναφοράς για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα ή και πάνω από αυτό.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα ασβεστίου ορού (βλ. παράγραφο 4.2) και η συμμόρφωση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το CINACALCET/RAFARM. Μην ξεκινήσετε το CINACALCET/RAFARM ή μην αυξήσετε τη δόση εάν υπάρχει υποψία μη συμμόρφωσης.

Πριν από την έναρξη του CINACALCET/RAFARM και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας, καθώς και η ικανότητα του ασθενούς να συμμορφώνεται με τις συστάσεις παρακολούθησης και αντιμετώπισης του κινδύνου υπασβεστιαϊμίας.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς ή/και οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα συμπτώματα της υπασβεστιαϊμίας και σχετικά με τη σημασία της συμμόρφωσης με τις οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση του ασβεστίου ορού, καθώς και με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης.

Ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση

Το CINACALCET/RAFARM δεν ενδείκνυται για ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Ερευνητικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υπασβεστιαϊμίας (επίπεδα ασβεστίου στον ορό $< 8,4$ mg/dl [2,1 mmol/l]) συγκριτικά με ασθενείς με XNN υπό υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση και λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα ασβεστίου και/ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας.

Σπασμοί

Περιστατικά σπασμών έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν cinacalcet (βλ. παράγραφο 4.8). Η ουδός των σπασμών ελαττώνεται μέσω σημαντικής μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου του ορού. Συνεπώς, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς που λαμβάνουν CINACALCET/RAFARM, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικής διαταραχής.

Υπόταση και/ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπότασης και/ή επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, για τις οποίες δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως η αιτιολογική συσχέτιση με το cinacalcet και ενδέχεται να επάγονται από μειώσεις στα επίπεδα ασβεστίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.8).

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που είναι γνωστό ότι προκαλεί μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού. Τα επίπεδα ασβεστίου ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.5).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν CINACALCET/RAFARM δεν θα πρέπει να χορηγείται το etelcalcetide. Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπασβεστιαϊμία.

Γενικά

Αδυναμική οστική νόσος μπορεί να εμφανιστεί στην περίπτωση χρόνιας καταστολής των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH) κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά περίπου 1,5 φορά, σύμφωνα με τον προσδιορισμό iPTH. Αν τα επίπεδα της PTH στους ασθενείς που λαμβάνουν CINACALCET/RAFARM μειωθούν κάτω από το συνιστώμενο εύρος-στόχο, η δόση του CINACALCET/RAFARM και/ή δόση των στερολών της βιταμίνης D θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται η θεραπεία.

Επίπεδα τεστοστερόνης

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι συχνά κάτω από τα φυσιολογικά όρια σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Σε μια κλινική μελέτη με ενηλίκους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό εξωνεφρική κάθαρση, τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώθηκαν μετά από 6 μήνες θεραπείας κατά ένα μέσο όρο 31,3% στους ασθενείς που λάμβαναν cinacalcet και κατά 16,3% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία ανοικτού σχεδιασμού παράταση της μελέτης αυτής δεν κατέδειξε περαιτέρω μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ελεύθερης και της ολικής τεστοστερόνης κατά τη διάρκεια μίας περιόδου διάρκειας 3 ετών σε ασθενείς που λάμβαναν cinacalcet. Η κλινική σημασία αυτών των μειώσεων της τεστοστερόνης του ορού είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της πιθανότητας τα επίπεδα cinacalcet σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγοριοποίηση Child -Pugh) να είναι διπλάσια ως τετραπλάσια των υψηλότερων επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα, το CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης -γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν μείωση του ασβεστίου ορού

Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν μείωση του ασβεστίου ορού με το CINACALCET/RAFARM μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο υπασβεστιαϊμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που λαμβάνουν CINACALCET/RAFARM δεν θα πρέπει να χορηγείται το etelcalcetide (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στο CINACALCET/RAFARM

Το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το ένζυμο CYP3A4. Συγχορήγηση 200 mg δύο φορές ημερησίως κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, επέφερε περίπου διπλασιασμό των επιπέδων του cinacalcet. Στην περίπτωση που ασθενής, ο οποίος λαμβάνει CINACALCET/RAFARM, ξεκινήσει ή διακόψει θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα (για παράδειγμα κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη, ριτοναβίρη) ή επαγωγέα (για παράδειγμα ριφαμικίνη) του ενζύμου αυτού, πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του

CINACALCET/RAFARM.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το CYP1A2. Το κάπνισμα επάγει το CYP1A2. Παρατηρήθηκε ότι η κάθαρση του cinacalcet ήταν 36 - 38% υψηλότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η επίδραση των αναστολέων του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη) επί των επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα δεν έχει μελετηθεί. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ασθενής αρχίσει ή διακόψει το κάπνισμα ή όταν αρχίζει ή διακόπτεται ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2.

Ανθρακικό ασβέστιο: Συγχορήγηση ανθρακικού ασβεστίου (εφάπαξ δόση 1.500 mg) δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Σεβελαμέρη: Συγχορήγηση σεβελαμέρης (2.400 mg τρεις φορές ημερησίως) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Παντοπραζόλη: Συγχορήγηση παντοπραζόλης (80 mg ημερησίως) δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Επίδραση του CINACALCET/RAFARM σε άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το ένζυμο P450 2D6 (CYP2D6): Το cinacalcet είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6. Πιθανόν να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν το CINACALCET/RAFARM χορηγείται με στενού θεραπευτικού εύρους ουσίες που τιτλοποιούνται ξεχωριστά, οι οποίες κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2D6 (για παράδειγμα φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, μετοπρολόλη, δεσιπραμίνη, νορτυπτιλίνη, χλωμιπραμίνη).

Δεσιπραμίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg cinacalcet εφάπαξ ημερησίως με 50 mg δεσιπραμίνης, ενός τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού που μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, αύξησε σημαντικά την έκθεση της δεσιπραμίνης κατά 3,6 φορές (90% CI 3.0, 4.4) σε εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP2D6.

Δεξτρομεθορφάνη: Πολλαπλές δόσεις των 50 mg cinacalcet αύξησαν την AUC των 30 mg δεξτρομεθορφάνης (μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6) κατά 11 φορές σε εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP2D6.

Βαρφαρίνη: Πολλαπλές από του στόματος χορηγούμενες δόσεις του cinacalcet δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ή τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες (όπως μετρώνται από το χρόνο προθρομβίνης και τον παράγοντα πήξης VII) της βαρφαρίνης.

Η έλλειψη επίδρασης του cinacalcet στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της R - και S - βαρφαρίνης και η απουσία αυτο - επαγωγής κατά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς υποδεικνύει ότι το cinacalcet δεν είναι επαγωγέας των CYP3A4, CYP1A2 ή CYP2C9 στους ανθρώπους.

Μιδαζολάμη: Συγχορήγηση cinacalcet (90 mg) με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (2 mg), ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και CYP3A5, δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι το cinacalcet δεν θα επηρέαζε τη φαρμακοκινητική σε αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων, που μεταβολίζονται από τα CYP3A4 και CYP3A5, όπως ορισμένα ανοσοκατασταλτικά συμπεριλαμβανόμενων της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από τη χρήση cinacalcet σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες βλαβερές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική

εξέλιξη. Σε μελέτες σε επίμυες και κονίκλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες στο έμβρυο/κύημα, με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος του κυήματος σε επίμυες, σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο στην περίπτωση που το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το cinacalcet απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το cinacalcet απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων, που θηλάζουν με υψηλή αναλογία γάλακτος/πλάσματος. Μετά από προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου, θα πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή είτε του θηλασμού είτε της αγωγή με CINACALCET/RAFARM.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του cinacalcet στη γονιμότητα. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Έχουν αναφερθεί από ασθενείς που λαμβάνουν CINACALCET/RAFARM ζάλη και σπασμοί, οι οποίοι μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από ασθενείς που λάμβαναν cinacalcet σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές και δοκιμές μονού σκέλους, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και έμετος. Η ναυτία και ο έμετος ήταν ήπιες ως μέτριας σοβαρότητας και παροδικής φύσεως στην πλειοψηφία των ασθενών. Διακοπή της θεραπείας ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόταν κυρίως στη ναυτία και έμετο.

β) Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον ως πιθανώς αποδιδόμενες στη θεραπεία με cinacalcet στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές και δοκιμές μονού σκέλους με βάση τα αξιόπιστα στοιχεία αξιολόγησης της αιτιότητας, αναφέρονται παρακάτω χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και την μετεγκριτική εμπειρία:

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Ανορεξία Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Σπασμοί ¹ Ζάλη Παραισθησία Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	Μη γνωστές*	Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας ¹ Παράταση διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία απότοκος της υπασβεστιαμίας ¹
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Δύσπνοια Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ναυτία Εμετός
	Συχνές	Δυσπεψία Διάρροια Κοιλιακό άλγος άνω κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία Μυϊκοί σπασμοί Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Εξασθένηση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Υπασβεστιαμίας ¹ Υπερκαλιαιμία Μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης ¹

¹βλέπετε παράγραφο 4.4

*Βλέπετε τμήμα γ

γ) Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος και κνίδωσης έχουν εντοπιστεί κατά τη μετεγκριτική χρήση του CINACALCET/RAFARM. Οι συχνότητες των επιμέρους προτιμώμενων όρων συμπεριλαμβανομένων του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Υπόταση και / ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια

Υπήρξαν αναφορές ιδιοσυγκρασιακών περιστατικών υπότασης και / ή επιδεινούμενης καρδιακής

ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία που έλαβαν θεραπεία με cinalcacet κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ασφαλείας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία απότοκος της υπασβεστιαμίας.

Παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία απότοκος της υπασβεστιαμίας έχουν εντοπιστεί κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του cinalcacet, οι συχνότητες των οποίων δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παράγραφο 4.4).

δ) Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του cinalcacet για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς HPT σε παιδιατρικούς ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και σε μία μελέτη ενός σκέλους (βλ. παράγραφο 5.1). Μεταξύ όλων των παιδιατρικών ασθενών που εκτέθηκαν στο cinalcacet σε κλινικές μελέτες, συνολικά 19 ασθενείς (24,1%, 64,5 ανά 100 ασθενο-έτη) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν υπασβεστιαμίας. Αναφέρθηκε μία θανατηφόρος έκβαση σε μία παιδιατρική κλινική δοκιμή ασθενών με σοβαρή υπασβεστιαμία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το CINACALCET/RAFARM θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς μόνο στην περίπτωση που το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Τιτλοποιημένες δόσεις ως 300 mg άπαξ ημερησίως έχουν χορηγηθεί σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση χωρίς δυσμενή αποτελέσματα. Μία ημερήσια δόση 3,9 mg/kg συνταγογραφήθηκε σε έναν παιδιατρικό ασθενή που υποβαλλόταν σε εξωνεφρική κάθαρση σε μία κλινική μελέτη με επακόλουθο ήπιο στομαχικό πόνο, ναυτία και έμετο.

Υπέρβαση της δόσης του CINACALCET/RAFARM μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπασβεστιαμίας, και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Δεδομένου ότι το cinalcacet δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση δεν αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ομοιόσταση ασβεστίου, αντιπαραθυροειδικοί παράγοντες.
Κωδικός ATC: H05BX01.

Μηχανισμός δράσης

Ο υποδοχέας αντίληψης του ασβεστίου στην επιφάνεια του κύριου κυττάρου του παραθυροειδή αδένου είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης παραθορμόνης. Το cinacalcet είναι ένας ασβεστιομιμητικός παράγοντας, ο οποίος μειώνει άμεσα τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνοντας την ευαισθησία του υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου ως προς το εξωκυτταρικό ασβέστιο. Η μείωση της παραθορμόνης σχετίζεται με την συγχρόνως παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού.

Οι μειώσεις των επιπέδων της παραθορμόνης συσχετίζονται με τη συγκέντρωση του cinacalcet. Μετά την επίτευξη της σταθερής κατάστασης, οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού παραμένουν σταθερές κατά το διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων της δόσης.

Δευτεροπαθής Υπερπαραθυροειδισμός

Ενήλικες

Τρεις, διάρκειας 6 μηνών, διπλά - τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διενεργήθηκαν σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, με μη ελεγχόμενο δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό, υπό εξωνεφρική κάθαρση (n = 1.136). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού των ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση με δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό. Οι μέσες συγκεντρώσεις της άθικτης παραθορμόνης (iPTH) κατά την έναρξη ήταν και στις τρεις μελέτες 733 και 683 pg/ml (77,8 και 72,4 pmol/l) για την ομάδα του cinacalcet και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Το 66% των ασθενών λάμβαναν στερόλες βιταμίνης D κατά την είσοδό τους στη μελέτη, και > 90% λάμβαναν δεσμευτές φωσφόρου. Σημαντικές μειώσεις στην iPTH, το γινόμενο ασβεστίου - φωσφόρου στον ορό (Ca x P), το ασβέστιο και τον φωσφόρο παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με cinacalcet συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και βασική ιατρική φροντίδα, και τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε μεταξύ τους συμφωνία και στις 3 μελέτες. Σε κάθε μία από τις μελέτες, το κύριο τελικό σημείο (αναλογία ασθενών με iPTH ≤250 pg/ml (≤26,5 pmol/l)) επιτεύχθηκε από το 41%, 46%, και 35% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet, συγκριτικά με 4%, 7%, και 6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Περίπου το 60% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet πέτυχαν μείωση ≥ 30% στα επίπεδα της iPTH, και το αποτέλεσμα αυτό ήταν σταθερό σε όλο το φάσμα των επιπέδων iPTH κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι μέσες μειώσεις στο γινόμενο Ca x P, το ασβέστιο και τον φωσφόρο του ορού ήταν 14%, 7% και 8%, αντίστοιχα. Οι μειώσεις στην iPTH και το γινόμενο Ca x P διατηρήθηκαν για περίοδο ως 12 μηνών θεραπείας. Το cinacalcet μείωσε την iPTH και το γινόμενο Ca x P, καθώς και τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα iPTH ή του Ca x P κατά την αρχική αξιολόγηση, τη μέθοδο της εξωνεφρικής κάθαρσης (περιτοναϊκή κάθαρση έναντι αιμοδιύλισης), τη διάρκεια της εξωνεφρικής κάθαρσης και τη χορήγηση ή μη στερολών βιταμίνης D.

Μειώσεις της παραθορμόνης σχετίζονταν με μη σημαντικές μειώσεις των δεικτών μεταβολισμού των οστών (αλκαλική φωσφατάση ειδική των οστών, N - τελοπεπτίδιο, ρυθμός αντικατάστασης οστών και ίνωση οστών). Σε εκ των υστέρων (post-hoc) αναλύσεις δεδομένων συγκεντρωμένων από κλινικές μελέτες 6 και

12 μηνών, οι κατά Kaplan -Meier εκτιμήσεις καταγμάτων και παραθυροειδεκτομής ήταν χαμηλότερες στην ομάδα του cinacalcet συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Ερευνητικές μελέτες σε ασθενείς με XNN και δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση έδειξαν ότι το cinacalcet μείωσε τα επίπεδα της παραθορμόνης σε αντίστοιχο βαθμό με αυτόν που επιτεύχθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, οι βέλτιστες δόσεις και οι στόχοι της θεραπείας δεν έχουν καθιερωθεί για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι δεν έχουν φτάσει στο στάδιο

της εξωνεφρικής κάθαρσης. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υπασβεστιαμίας συγκριτικά με ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στα χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου κατά την αρχική αξιολόγηση και/ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας.

Η δοκιμή EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events - αξιολόγηση της θεραπείας με cinacalcet στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων) ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή αξιολόγησης του cinacalcet έναντι του εικονικού φαρμάκου για τη μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από όλα τα αίτια και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε 3.883 ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και ΧΝΝ που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Η μελέτη δεν πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο να παρουσιάσει μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από όλα τα αίτια ή καρδιαγγειακά συμβάματα όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εισαγωγή σε νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια ή περιφερικό αγγειακό συμβάν (HR 0,93, 95% CI: 0,85, 1,02 P = 0,112). Μετά από προσαρμογή για τα βασικά χαρακτηριστικά σε μια δευτερεύουσα ανάλυση, το HR για το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cinacalcet για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς HPT σε παιδιατρικούς ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και μία μελέτη ενός σκέλους.

Η Μελέτη 1 ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία 43 ασθενείς ηλικίας 6 έως < 18 ετών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε cinacalcet (n = 22) είτε εικονικό φάρμακο (n = 21). Η μελέτη αποτελείτο από μία περίοδο τιτλοποίησης της δόσης 24 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μία φάση αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας (EAP) 6 εβδομάδων και μία επέκταση ανοιχτού σχεδιασμού 30 εβδομάδων. Η μέση ηλικία κατά την έναρξη της μελέτης ήταν τα 13 έτη (εύρος 6 έως 18 έτη). Η πλειονότητα των ασθενών (91%) χρησιμοποιούσαν στερόλες βιταμίνης D κατά την έναρξη της μελέτης. Η μέση (SD) συγκέντρωση iPTH κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 757,1 (440,1) pg/ml για την ομάδα του cinacalcet και 795,8 (537,9) pg/ml για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση (SD) συγκέντρωση διορθωμένου ολικού ασβεστίου ορού κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 9,9 (0,5) mg/dl για την ομάδα του cinacalcet και 9,9 (0,6) mg/dl για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μέγιστη ημερήσια δόση του cinacalcet ήταν 1,0 mg/kg/ημέρα.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το κύριο τελικό σημείο (μείωση κατά $\geq 30\%$ της μέσης iPTH πλάσματος από την έναρξη της μελέτης κατά τη διάρκεια της EAP, εβδομάδες 25 έως 30) ήταν 55% στην ομάδα του cinacalcet και 19,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,02$). Η μέση τιμή των επιπέδων ασβεστίου ορού κατά τη διάρκεια της EAP ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους για την ομάδα θεραπείας με cinacalcet. Αυτή η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω ενός θανάτου από σοβαρή υπασβεστιαμία στην ομάδα του cinacalcet (βλ. παράγραφο 4.8).

Η Μελέτη 2 ήταν μία μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού στην οποία 55 ασθενείς ηλικίας 6 έως < 18 ετών (μέση ηλικία 13 έτη) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε cinacalcet επιπροσθέτως της συνήθους φροντίδας (SOC, n = 27) είτε μόνο SOC (n = 28). Η πλειονότητα των ασθενών (75%) χρησιμοποιούσαν στερόλες βιταμίνης D κατά την έναρξη της μελέτης. Η μέση (SD) συγκέντρωση iPTH κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 946 (635) pg/mL για την ομάδα του cinacalcet + SOC και 1.228 (732) pg/ml για την ομάδα SOC. Η μέση (SD) συγκέντρωση διορθωμένου ολικού ασβεστίου ορού κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 9,8 (0,6) mg/dl για την ομάδα του cinacalcet + SOC και 9,8 (0,6) mg/dl για την ομάδα SOC. 25 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση cinacalcet και η μέση μέγιστη ημερήσια δόση του cinacalcet ήταν 0,55 mg/kg/ημέρα. Η μελέτη δεν πέτυχε το κύριο τελικό σημείο της (μείωση κατά $\geq 30\%$ της μέσης iPTH πλάσματος από την έναρξη της μελέτης κατά τη διάρκεια της EAP, εβδομάδες 17 έως 20). Μείωση κατά $\geq 30\%$ της μέσης iPTH πλάσματος από την έναρξη της μελέτης κατά τη διάρκεια της EAP επιτεύχθηκε από το 22% των ασθενών στην ομάδα

cinacalcet + SOC και από το 32% των ασθενών στην ομάδα SOC.

Η Μελέτη 3 ήταν μία ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη ασφαλείας ενός σκέλους διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 8 μηνών έως < 6 ετών (μέση ηλικία 3 έτη). Οι ασθενείς που λάμβαναν συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διορθωμένο διάστημα QT αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το μέσο ξηρό σωματικό βάρος κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 12 kg. Η δόση έναρξης του cinacalcet ήταν 0,20 mg/kg. Η πλειονότητα των ασθενών (89%) χρησιμοποιούσαν στερόλες βιταμίνης D κατά την έναρξη της μελέτης.

Δέκα επτά ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του cinacalcet και 11 ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 12 εβδομάδες θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε σε οποιονδήποτε ασθενή διορθωμένο ασβέστιο ορού < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) για τις ηλικίες 2-5 ετών. Οι συγκεντρώσεις iPTH από την έναρξη της μελέτης μειώθηκαν κατά $\geq 30\%$ στο 71% (12 από 17) των ασθενών της μελέτης.

Καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Σε μία μελέτη, 46 ενήλικοι ασθενείς (29 με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, και 17 με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και σοβαρή υπερασβεστιαμία στους οποίους απέτυχε ή αντενδεικνυόταν η παραθυρεοειδεκτομή), έλαβαν αγωγή με cinacalcet για περίοδο ως 3 χρόνια (μέσος όρος 328 ημέρες για ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και μέσος όρος 347 ημέρες για ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό). Το cinacalcet χορηγήθηκε σε δόσεις που κυμαίνονταν από 30 mg δύο φορές ημερησίως έως 90 mg τέσσερις φορές ημερησίως. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν μείωση του ασβεστίου του ορού μεγαλύτερη ή ίση από 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Σε ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, η μέση συγκέντρωση ασβεστίου του ορού μειώθηκε από 14,1 mg/dl σε 12,4 mg/dl (από 3,5 mmol/l σε 3,1 mmol/l), ενώ σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό τα επίπεδα ασβεστίου του ορού μειώθηκαν από 12,7 mg/dl σε 10,4 mg/dl (από 3,2 mmol/l σε 2,6 mmol/l). Σε 18 από τους 29 ασθενείς (62%) με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και σε 15 από τους 17 ασθενείς (88%) με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό επιτεύχθηκε μείωση του ασβεστίου του ορού ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 28 εβδομάδων, έλαβαν μέρος 67 ενήλικοι ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια για παραθυροειδεκτομή με βάση το διορθωμένο ολικό ασβέστιο στον ορό > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) αλλά $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), οι οποίοι όμως δεν μπορούσαν να υποβληθούν σε παραθυροειδεκτομή. Η χορήγηση του cinacalcet ξεκίνησε με δόση 30 mg δύο φορές την ημέρα και τιτλοποιήθηκε ώστε να διατηρείται η συγκέντρωση του διορθωμένου ολικού ασβεστίου στον ορό εντός του φυσιολογικού εύρους. Ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το cinacalcet πέτυχε μέση συγκέντρωση του διορθωμένου ολικού ασβεστίου στον ορό $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) και μείωση ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) από την αρχική τιμή στη μέση συγκέντρωση του διορθωμένου ολικού ασβεστίου στον ορό, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (75,8% έναντι 0% και 84,8% έναντι 5,9% αντίστοιχα).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του CINACALCET/RAFARM, η μέγιστη συγκέντρωση του cinacalcet στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε περίπου 2 με 6 ώρες. Βάσει συγκρίσεων μεταξύ μελετών, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του cinacalcet σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει τροφή υπολογίστηκε σε 20 - 25% περίπου. Η χορήγηση του cinacalcet με φαγητό είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του cinacalcet κατά 50 - 80% περίπου. Οι αυξήσεις στην συγκέντρωση του cinacalcet στο πλάσμα ήταν παραπλήσιες, ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα του φαγητού σε λιπαρά.

Σε δόσεις μεγαλύτερες από 200 mg, η απορρόφηση ήταν κορεσμένη πιθανώς λόγω ασθενούς διαλυτότητας.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι μεγάλος (περίπου 1.000 λίτρα), γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή. Το CINACALCET/RAFARM δεσμεύεται σχεδόν κατά 97% στις πρωτεΐνες του πλάσματος και κατανέμεται ελάχιστα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Μετά την απορρόφηση, οι συγκεντρώσεις του CINACALCET/RAFARM μειώνονται με διφασικό τρόπο με αρχική ημιζωή περίπου 6 ώρες και τελική ημιζωή 30 με 40 ώρες. Η σταθερή κατάσταση των επιπέδων του φαρμάκου επιτυγχάνεται εντός 7 ημερών με ελάχιστη συσσώρευση. Η φαρμακοκινητική του CINACALCET/RAFARM δεν μεταβάλλεται με το χρόνο.

Βιομετασχηματισμός

Το CINACALCET/RAFARM μεταβολίζεται από πολλά ένζυμα, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP1A2 (η συνεισφορά του CYP1A2 δεν έχει χαρακτηριστεί κλινικά). Οι κύριοι μεταβολίτες στην κυκλοφορία δεν είναι δραστικοί.

Βάσει *in vitro* δεδομένων, το cinacalcet είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, αλλά, σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά, δεν είναι ούτε αναστολέας άλλων CYP ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, και CYP3A4 ούτε επαγωγέας των CYP1A2, CYP2C19 και CYP3A4.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση 75 mg ραδιοεπισημασμένης δόσης σε υγιείς εθελοντές, το cinacalcet μεταβολίστηκε ταχέως και εκτεταμένα μέσω οξειδώσεως που ακολουθήθηκε από σύζευξη. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών ήταν η κύρια οδός απομάκρυνσης της ραδιενέργειας. Σχεδόν το 80% της δοσολογίας ανακτήθηκε στα ούρα και το 15% στα κόπρανα.

Γραμμικότητα/ μη γραμμικότητα

Η AUC και η C_{max} του cinacalcet αυξάνονται σχεδόν γραμμικά για δόσεις που κυμαίνονται από 30 έως 180 mg εφάπαξ ημερησίως.

Φαρμακοκινητικές /φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σύντομα μετά τη χορήγηση της δόσης, η παραθορμόνη αρχίζει να μειώνεται μέχρι ενός ναδύρ που επιτυγχάνεται περίπου 2 - 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, το οποίο αντιστοιχεί στην μέγιστη συγκέντρωση cinacalcet, C_{max}. Στη συνέχεια, καθώς τα επίπεδα του cinacalcet αρχίζουν να μειώνονται, τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνονται μέχρι τις 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, και στη συνέχεια η καταστολή της παραθορμόνης παραμένει σχεδόν σταθερή ως τη λήξη του διαστήματος μεταξύ των εφάπαξ ημερήσιων χορηγήσεων. Τα επίπεδα της παραθορμόνης στις κλινικές μελέτες του cinacalcet μετρούνταν στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των χορηγήσεων της δόσης.

Ηλικιωμένοι: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του cinacalcet, οι οποίες να οφείλονται στην ηλικία.

Νεφρική ανεπάρκεια: Το φαρμακοκινητικό προφίλ του cinacalcet σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε αυτούς υπό αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση είναι συγκρίσιμο με αυτό υγιών εθελοντών.

Ηπατική ανεπάρκεια: Ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε εμφανώς τη φαρμακοκινητική του cinacalcet. Συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η μέση AUC του cinacalcet ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και περίπου 4 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής του cinacalcet παρατείνεται κατά 33% και 70% σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η δέσμευση του cinacalcet με τις πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από τη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεδομένου ότι οι δόσεις τιτλοποιούνται για τον κάθε ασθενή βάσει παραμέτρων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δεν απαιτείται επιπλέον προσαρμογή της

δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φύλο: Η κάθαρση του cinacalcet μπορεί να είναι μικρότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Δεδομένου ότι η δόση τιτλοποιείται για τον κάθε ασθενή, δεν απαιτείται περαιτέρω προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η φαρμακοκινητική του cinacalcet μελετήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με ESRD υπό εξωνεφρική κάθαρση, ηλικίας 3 έως 17 ετών. Μετά από εφάπαξ και πολλαπλές άπαξ ημερησίως από του στόματος δόσεις cinacalcet, οι συγκεντρώσεις του cinacalcet στο πλάσμα (τιμές των AUC και C_{max} μετά από κανονικοποίηση για τη δόση και το σωματικό βάρος) ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενηλίκους ασθενείς.

Μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση των επιδράσεων των δημογραφικών χαρακτηριστικών. Η ανάλυση αυτή δεν κατέδειξε οποιονδήποτε σημαντικό αντίκτυπο της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του εμβαδού επιφανείας σώματος και του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Κάπνισμα: Η κάθαρση του cinacalcet είναι υψηλότερη σε καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, πιθανώς λόγω της επαγωγής του μεταβολισμού μέσω CYP1A2. Αν ένας ασθενής σταματήσει ή αρχίσει το κάπνισμα, τα επίπεδα του cinacalcet στο πλάσμα μπορεί να αλλάξουν και να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το cinacalcet δεν ήταν τερατογόνο κατά τη χορήγησή του σε κονίκλους σε δόση 0,4 φορές η μέγιστη ανθρώπινη δόση για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (180 mg ημερησίως), με βάση την AUC. Η μη τερατογόνος δόση σε επίμυες ήταν 4,4 φορές η μέγιστη ανθρώπινη δόση για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, με βάση την AUC. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών κατά την έκθεση σε δόσεις μέχρι τετραπλάσιες της ανθρώπινης δόσης των 180 mg/ημέρα (τα περιθώρια ασφαλείας για τον περιορισμένο πληθυσμό ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε μέγιστη κλινική δόση 360 mg ημερησίως, θα πρέπει να θεωρούνται κατά προσέγγιση τα μισά από αυτά που αναφέρθηκαν ανωτέρω).

Σε εγκύους επίμυες, παρατηρήθηκαν ελαφρές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Μειωμένα βάρη εμβρύων παρατηρήθηκαν σε επίμυες σε δόσεις, με τις οποίες οι μητέρες εμφάνιζαν σοβαρή υπασβεστιαμία. Το cinacalcet αποδείχθηκε ότι διαπερνά το φράγμα του πλακούντα στους κονίκλους.

Το cinacalcet δεν παρουσίασε καμία ενδεχόμενη γονοτοξική ή καρκινογόνο δράση. Τα περιθώρια ασφαλείας που προέκυψαν από τοξικολογικές μελέτες ήταν μικρά λόγω της περιοριστικής για τη δόση υπασβεστιαμίας που παρατηρήθηκε στα μοντέλα ζώων. Καταρράκτης και θολερότητα φακού παρατηρήθηκε στις επαναλαμβανόμενες δόσεις μελέτες τοξικότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε σκύλους ή πιθήκους ή σε κλινικές μελέτες, όπου παρακολουθούνταν ο σχηματισμός καταρράκτη. Καταρράκτης είναι γνωστό ότι εμφανίζεται στα τρωκτικά ως αποτέλεσμα της υπασβεστιαμίας.

Σε μελέτες *in vitro*, οι τιμές IC₅₀ για τον μεταφορέα της σεροτονίνης και τους K_{ATP} διαύλους βρέθηκαν να είναι 7πλάσιες και 12πλάσιες, αντίστοιχα, σε σχέση με την EC₅₀ για τον υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου που επιτεύχθηκε κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη, ωστόσο, η δυνατότητα δράσης του cinacalcet επί αυτών των δευτερευόντων στόχων δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως.

Σε μελέτες τοξικότητας σε σκύλους εφηβικής ηλικίας παρατηρήθηκαν τρόμος λόγω μειωμένου ασβεστίου ορού, έμετος, μειωμένο σωματικό βάρος και αύξηση σωματικού βάρους, μειωμένη μάζα ερυθρών αιμοσφαιρίων, ελαφρά μείωση των παραμέτρων οστικής πυκνομετρίας, αναστρέψιμη διαπλάτυνση των επιφυσιακών πλακών στα μακρά οστά και ιστολογικές λεμφαδενικές αλλοιώσεις (περιορισμένες στη θωρακική κοιλότητα και αποδιδόμενες σε χρόνια έμεση). Όλες αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν με συστηματική έκθεση, με βάση την AUC, περίπου ισοδύναμη με την

έκθεση σε ασθενείς που λαμβάνουν τη μέγιστη δόση για δευτεροπαθή ΗΡΤ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίων

Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Κροσποβιδόνη (E1202)
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551)

Επικάλυψη δισκίου

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Μονοϋδρική λακτόζη
Τριακετίνη/Τριοξική Γλυκερόλη (E1518)
Οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο (E172)
Ινδικοκαρμίνιο λάκα αλουμινίου(E132)
Πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG (E1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη <και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση>

Το CINACALCET/RAFARM διατίθεται σε καθαρές κυψέλες PVC / PCTFE / αλουμινίου των 30 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28 ή 84 δισκίων.

Το CINACALCET/RAFARM διατίθεται σε καθαρές κυψέλες PVC / PCTFE / αλουμινίου των 60 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28 ή 84 δισκίων.

Το CINACALCET/RAFARM διατίθεται σε καθαρές κυψέλες PVC / PCTFE / αλουμινίου των 90 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28 ή 84 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 154 51, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: 210 6776550-1
Fax: 210 6776552

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ