

1.3.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cinacalcet/Pharmazac (ως hydrochloride) <30 mg> <επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία>

Cinacalcet/Pharmazac (ως hydrochloride) <60 mg> <επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία>

Cinacalcet/Pharmazac (ως hydrochloride) <90 mg> <επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία>

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg cinacalcet (ως hydrochloride).

Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg cinacalcet (ως hydrochloride).

Κάθε δισκίο περιέχει 90 mg cinacalcet (ως hydrochloride).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

Πράσινου χρώματος, οβάλ, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα δισκία (περίπου 4.5 x 7 mm), χαραγμένα με την επισήμανση C9CC στη μία πλευρά και 30 στην άλλη πλευρά.

Πράσινου χρώματος, οβάλ, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα δισκία (περίπου 5.5 x 9 mm), χαραγμένα με την επισήμανση C9CC στη μία πλευρά και 60 στην άλλη πλευρά.

Πράσινου χρώματος, οβάλ, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα δισκία (περίπου 6.5 x 10.5 mm), χαραγμένα με την επισήμανση C9CC στη μία πλευρά και 90 στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (HPT) σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD), οι οποίοι υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, ως θεραπεία συντήρησης.

Το Cinacalcet/Pharmazac (ως hydrochloride) 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).

Μείωση της υπερασβεστιαμίας σε 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

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/Pharmazac 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/Pharmazac. Αναφορά θα πρέπει να γίνεται στις ισχύουσες οδηγίες θεραπείας.

Η PTH θα πρέπει να μετράται 1 έως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Cinacalcet/Pharmazac. 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/Pharmazac δεν αλλάζει τη σχέση μεταξύ iPTH και biPTH.

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/Pharmazac. Μετά τον καθορισμό της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κατά προσέγγιση μηνιαία. Εάν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό μειωθούν κάτω από το φυσιολογικό εύρος, πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της προσαρμογής της δόσης της ταυτόχρονης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά και έφηβοι

Το Cinacalcet/Pharmazac δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Cinacalcet/Pharmazac για ενήλικες είναι 30 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση του Cinacalcet/Pharmazac 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/Pharmazac. 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/Pharmazac, 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/Pharmazac (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιά και έφηβοι

Το Cinacalcet/Pharmazac δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η αλλαγή της αρχικής δόσης. Το Cinacalcet/Pharmazac 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/Pharmazac 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 κόβονται.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασβέστιο ορού

Θεραπεία με Cinacalcet/Pharmazac δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με επίπεδα ασβεστίου ορού (διορθωμένα για λευκωματίνη) κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους.

Απειλητικά για τη ζωή συμβάματα και θανατηφόρες εκβάσεις που συνδέονται με υπασβεστιαμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cinacalcet/Pharmazac συμπεριλαμβανομένων των παιδιατρικών ασθενών. 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/Pharmazac. Μετά τον καθορισμό της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κατά προσέγγιση μηνιαία.

Σε περίπτωση που τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού μειωθούν κάτω από 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ή/και εμφανιστούν συμπτώματα υπασβεστιαμίας συνιστάται η ακόλουθη αντιμετώπιση:

Επίπεδα 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 εξωνεφρικής κάθαρσης 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/Pharmazac.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ή εμμένοντα συμπτώματα υπασβεστιαμίας και μη δυνατότητα αύξησης της Βιταμίνης D	Διακοπή της χορήγησης του Cinacalcet/Pharmazac 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/Pharmazac.

Σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) υπό εξωνεφρική κάθαρση στους οποίους χορηγήθηκε Cinacalcet/Pharmazac, περίπου 30% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση ασβεστίου ορού κάτω από 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Το cinacalcet 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 υπασβεστιαμίας (επίπεδα ασβεστίου στον ορό < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) συγκριτικά με ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα ασβεστίου και/ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας.

Επιληπτικές κρίσεις

Σε κλινικές μελέτες οι επιληπτικές κρίσεις παρατηρήθηκαν στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet και στο 0,7% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Παρά το γεγονός ότι η αιτία της αναφερόμενης διαφοράς στη συχνότητα εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων δεν είναι σαφής, η ουδός των επιληπτικών κρίσεων ελαττώνεται με τη σημαντική ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού.

Υπόταση και / ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια

Κατά την παρακολούθηση της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες, ιδιοσυγκρασιακές περιπτώσεις υπότασης και / ή επιδεινούμενης καρδιακής

ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, για τις οποίες δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως αιτιολογική συσχέτιση με το cinacalcet και ενδέχεται να επάγονται από μειώσεις στα επίπεδα ασβεστίου του ορού. Δεδομένα από κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι παρατηρήθηκε υπόταση στο 7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet, στο 12% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, και καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet ή εικονικό φάρμακο.

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/Pharmazac μειωθούν κάτω από το συνιστώμενο εύρος-στόχο, η δόση του Cinacalcet/Pharmazac 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 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/Pharmazac 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/Pharmazac. Η κλινική σημασία αυτών των μειώσεων της τεστοστερόνης του ορού είναι άγνωστη.

Ηπατική ανεπάρκεια

Λόγω της πιθανότητας τα επίπεδα cinacalcet σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική βλάβη (κατηγοριοποίηση Child-Pugh) να είναι διπλάσια ως τετραπλάσια των υψηλότερων επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα, το Cinacalcet/Pharmazac 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).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στο cinacalcet

Το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το ένζυμο CYP3A4. Συγχορήγηση 200 mg δύο φορές ημερησίως κετοκοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, επέφερε περίπου διπλασιασμό των επιπέδων του cinacalcet. Στην περίπτωση που ασθενής, ο οποίος λαμβάνει Cinacalcet/Pharmazac, ξεκινήσει ή διακόψει θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα (για παράδειγμα κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη, βορικοκοναζόλη, ριτοναβίρη) ή επαγωγέα (για παράδειγμα ριφαμπικίνη) του ενζύμου αυτού, πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του Cinacalcet/Pharmazac (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 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/Pharmazac χορηγείται με στενού θεραπευτικού εύρους ουσίες που τιτλοποιούνται ξεχωριστά, οι οποίες κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2D6 (για παράδειγμα φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, μετοπρολόλη, δεσιπραμίνη, νορτρυπτιλίνη, γλωμιπραμίνη) (βλέπε παράγραφο 4.4).

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: Από στόματος χρήση πολλαπλών δόσεων 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 αυτών των κατηγοριών φαρμάκων, τα οποία 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 πειραματόζωα 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/Pharmazac 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/Pharmazac.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.8).

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
	Συχνές	Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Σπασμοί [†]
	Συχνές	Ζάλη
	Συχνές	Παραισθησία
	Συχνές	Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	Μη γνωστές*	Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας [†]
	Μη γνωστές*	Παράταση διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία απότοκοκτης υπασβεστιαμίας [†]
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	Δύσπνοια
	Συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Πολύ συχνές	Εμετός
	Συχνές	Δυσπεψία
	Συχνές	Διάρροια
	Συχνές	Κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Επιγαστραλγία
	Συχνές	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
	Συχνές	Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Υπασβεστιαμίας [†]
	Συχνές	Υπερκαλιαιμία
	Συχνές	Μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης [†]

[†]Βλέπετε παράγραφο 4.4

*Βλέπετε τμήμα c

γ) Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοιδήματος και κνίδωσης έχουν εντοπιστεί κατά τη μετεγκριτική χρήση του cinacalcet. Οι συχνότητες των επιμέρους προτινόμενων

όρων συμπεριλαμβανομένων του αγγειοιδήματος 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 cinacalcet κατά τη διάρκεια δοκιμών παρακολούθησης ασφαλείας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι συχνότητες των οποίων δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία απότοκος της υπασβεστιαμίας

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

δ) Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του cinacalcet σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του cinacalcet στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Μία θανατηφόρος έκβαση αναφέρθηκε σε έναν ασθενή μιας παιδιατρικής κλινικής μελέτης με σοβαρή υπασβεστιαμία (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

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 ημερησίως έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.

Υπέρβαση της δόσης του Cinacalcet/Pharmazac μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαϊμία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας, και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Δεδομένου ότι το cinacalcet δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση δεν αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Ο υποδοχέας αντίληψης του ασβεστίου στην επιφάνεια του κύριου κυττάρου του παραθυρεοειδή 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 υπερπαραθυρεοειδισμός

Τρεις, διάρκειας 6 μηνών, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διενεργήθηκαν σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, με μη ελεγχόμενο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, υπό εξωνεφρική κάθαρση (n=1136). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού των ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. 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 \leq 250 pg/ml (\leq 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 \geq 30% στα επίπεδα της iPTH, και το αποτέλεσμα αυτό ήταν

σταθερό σε όλο το φάσμα των τιμών 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 αιμοκάθαρσης), 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 αναλύσεις δεδομένων συγκεντρωμένων από κλινικές μελέτες 6 και 12 μηνών, οι κατά Kaplan-Meier εκτιμήσεις καταγμάτων και παραθυρεοειδεκτομής ήταν χαμηλότερες στην ομάδα του cinacalcet συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Ερευνητικές μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό 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 υπερπαραθυρεοειδισμό 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 υπασβεστιαϊμίας 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 (αξιολόγηση της θεραπείας με cinacalcet στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων) ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή αξιολόγησης του cinacalcet HCl 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 περιφερική αγγειακή εκδήλωση (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.

Καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Σε μία μελέτη, 46 ενήλικοι ασθενείς (29 με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, και 17 με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και σοβαρή υπερασβεστιαϊμία 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 παραθυρεοειδεκτομή 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 παραθυρεοειδεκτομή. 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 σημαντικά 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/Pharmazac, 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 1000 λίτρα), γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή. Το cinacalcet δεσμεύεται σχεδόν κατά 97% στις πρωτεΐνες του πλάσματος και κατανέμεται ελάχιστα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Μετά την απορρόφηση, οι συγκεντρώσεις του cinacalcet 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 δεν μεταβάλλεται με το χρόνο.

Βιομετασχηματισμός

Το cinacalcet 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 το ναδίρ 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 αιμοκάθαρση 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 βλάβη (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 έχει μελετηθεί σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς (6-17 ετών) με XNN υπό εξωνεφρική κάθαρση, μετά από μία εφάπαξ, από του στόματος δόση 15 mg. Οι μέσες τιμές των AUC και C_{max} (23,5 (εύρος 7,22 έως 77,2) ng*hr/ml και 7,26 (εύρος 1,80 έως 17,4) ng/ml, αντίστοιχα) ήταν περίπου εντός του 30% των μέσων τιμών των AUC και C_{max}

που παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 30 mg (33,6 (εύρος 4,75 έως 66,9) ng*hr/ml και 5,42 (εύρος 1,41 έως 12,7) ng/ml, αντίστοιχα). Λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε παιδιατρικούς ασθενείς, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο υψηλότερων εκθέσεων των ελαφρύτερων/νεότερων σε σχέση με βαρύτερους/μεγαλύτερους παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη χορήγηση μίας συγκεκριμένης δόσης cinacalcet. Η φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων δεν έχει μελετηθεί.

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 πειραματοζώων. Καταρράκτης και θολερότητα φακού παρατηρήθηκε στις επαναλαμβανόμενης δόσης 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 KATP 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)

Ποβιδόνη (K-29/32)

Κροσποβιδόνη (Type A and B)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη - μερικώς υδρολυμένη (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλαινογλυκόλη (L 4000)

Τάλκης (E553b)

FD&C Blue #2/Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PE/PVDC/Al διάφανες κυψέλες . Κουτιά που περιέχουν 14, 28 ή 84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΖΑΚ ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
δ.τ. ΡΗΑΡΜΑΖΑΚ ΑΕ
Ναούσης 31, 104 47 Αθήνα
Τηλ.: 210 3418889-97

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ