

Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo

Cinacalcet Devatis

Composizione

Principi attivi

Cinacalcet (come cloridrato).

Sostanze ausiliarie

Cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, rivestimento: ipromellosa, titanio diossido (E171), lattosio monoidrato (compressa rivestita con film da 30 mg: 0,30 mg, compressa rivestita con film da 60 mg: 0,60 mg, compressa rivestita con film da 90 mg: 0,90 mg), triacetina, ossido di ferro (E172), indigotina (E132), macrogol.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Compresse rivestite con film contenenti 30 mg, 60 mg o 90 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Indicazioni/possibilità d'impiego

Per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti in dialisi con malattia renale cronica. Per il trattamento dell'ipercalcemia nei pazienti con carcinoma paratiroideo e nei pazienti con iperparatiroidismo primario per i quali la rimozione delle paratiroidi non rappresenta un'opzione terapeutica.

Posologia/impiego

Cinacalcet Devatis viene assunto per via orale. Le compresse devono essere assunte intere e non devono essere masticate, frantumate o divise in altro modo.

Si consiglia di assumere Cinacalcet Devatis durante o subito dopo i pasti.

Iperparatiroidismo secondario

Avvio della terapia

Prima di iniziare la terapia con Cinacalcet Devatis è necessario misurare il livello del calcio sierico. Il livello di calcio, corretto per albumina, non deve essere, quindi, più basso del limite inferiore del range di normalità prima della somministrazione della prima dose (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»). Al riguardo si fa presente che il range di normalità del calcio sierico può variare in funzione dei metodi utilizzati e, pertanto, può essere diverso da laboratorio a laboratorio. Se

necessario, il livello di calcio sierico deve essere aumentato al limite inferiore del range di normalità prima dell'avvio della terapia.

La dose iniziale consigliata per pazienti adulti è 30 mg una volta al giorno.

Titolazione della dose

Successivamente, la dose verrà aumentata ogni 2-4 settimane fino a un massimo di 180 mg una volta al giorno, per raggiungere un livello target dell'ormone paratiroideo (PTH) compresa tra 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) nel test del paratormone intatto (iPTH) nei pazienti in dialisi. Il livello di PTH deve essere misurato almeno 12 ore dopo l'assunzione di Cinacalcet Devatis.

Nella prima settimana dopo l'inizio della terapia, durante la titolazione della dose e dopo ogni suo aggiustamento, i livelli di calcio sierico devono essere monitorati frequentemente. Una volta stabilita la dose di mantenimento, il livello di calcio nel siero devono essere determinati circa una volta al mese. Se i livelli di calcio sierico corretti scendono sotto 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e/o compaiono sintomi di ipocalcemia, si consiglia di procedere come segue:

<i>Calcio sierico corretto/sintomi clinici</i>	<i>Misure raccomandate</i>
<8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) o sintomi clinici di ipocalcemia	Innalzamento del calcio sierico mediante somministrazione di chelanti del fosfato contenenti calcio, steroli della vitamina D e/o modifica della concentrazione di calcio nel dialisato.
<8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) o sintomi persistenti di ipocalcemia nonostante il tentativo di innalzare i livelli di calcio sierico.	Riduzione della dose di Cinacalcet Devatis o sospensione temporanea del trattamento.
≤7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) o sintomi persistenti di ipocalcemia e se la dose di vitamina D non può essere aumentata	Sospensione del trattamento con Cinacalcet Devatis fino al raggiungimento di un livello di calcio sierico di 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) e/o alla scomparsa dei sintomi di ipocalcemia. Ripresa del trattamento con Cinacalcet Devatis alla dose successiva più bassa.

Il paratormone deve essere misurato 1-4 settimane dopo l'inizio della terapia con Cinacalcet Devatis o dell'aggiustamento della dose.

Durante la fase di mantenimento, il PTH deve essere monitorato ogni 1-3 mesi.

Per la misurazione del livello di PTH occorre utilizzare il test del PTH intatto (iPTH) o quello del PTH bio-intatto (biPTH). Il trattamento con Cinacalcet Devatis non altera il rapporto fra iPTH e biPTH.

Cinacalcet Devatis può essere impiegato come parte di un trattamento terapeutico che utilizza chelanti del fosfato e/o steroli della Vitamina D, ove opportuno.

Inizio della terapia nei pazienti trattati con etelcalcetide

Dopo l'interruzione di etelcalcetide, il trattamento con Cinacalcet Devatis deve essere iniziato dopo almeno tre sessioni successive di emodialisi. Prima di iniziare il trattamento con Cinacalcet Devatis occorre assicurarsi che i livelli di calcio nel siero rientrino nel range di normalità (per le misure raccomandate in caso di bassi livelli di calcio nel siero vedere sopra).

Carcinoma delle paratiroidi/iperparatiroidismo primario resistente alla terapia

La dose iniziale consigliata per gli adulti è di 30 mg due volte al giorno. In base all'andamento della normalizzazione del livello di calcio nel siero, la dose di Cinacalcet Devatis può essere aumentata in sequenza ogni 2-4 settimane da 30 mg due volte al giorno a 60 mg due volte al giorno, a 90 mg due volte al giorno fino a 90 mg 3-4 volte al giorno.

I livelli di calcio nel siero devono essere misurati durante la titolazione della dose e nella prima settimana dopo l'inizio della terapia con Cinacalcet Devatis. Una volta stabilita la dose di mantenimento, il livello di calcio nel siero deve essere misurato ogni 2-3 mesi.

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti >65 anni.

Bambini e adolescenti

Cinacalcet Devatis compresse rivestite con film non è indicato per l'uso nei pazienti pediatrici poiché per questa fascia di età sono necessarie dosi iniziali considerevolmente più basse (vedere anche «Avvertenze e misure precauzionali»).

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

I pazienti con disturbi della funzionalità epatica da moderati a gravi (classificazione Child-Pugh B e C) devono essere attentamente monitorati all'inizio della terapia con Cinacalcet Devatis poiché i livelli plasmatici di cinacalcet in questi pazienti possono essere dalle 2 alle 4 volte superiori rispetto a quelli degli altri pazienti (vedere «Farmacocinetica»).

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a una delle sostanze ausiliarie.

Ipocalcemia (vedere «Posologia/impiego» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

Avvertenze e misure precauzionali

Calcio nel siero e paratormone

Nei pazienti trattati con cinacalcet sono stati riportati eventi potenzialmente letali e decessi in associazione all'ipocalcemia.

Per quanto riguarda i pazienti dializzati con malattia renale cronica che ricevevano cinacalcet, il 29% dei pazienti partecipanti agli studi di registrazione di 6 mesi e il 21% e il 33% dei pazienti (nei primi sei mesi e in generale) nello studio clinico EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) presentavano almeno un valore di calcio nel siero inferiore a 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l).

Le manifestazioni dell'ipocalcemia comprendono parestesie, mialgie, crampi muscolari, tetania e convulsioni. Una riduzione del calcio nel siero può portare a un prolungamento dell'intervallo QT che può avere come conseguenza aritmie ventricolari. Nei pazienti trattati con cinacalcet sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari secondari a un'ipocalcemia. Si raccomanda una particolare cautela nei pazienti che evidenziano contemporaneamente altri fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT come la sindrome congenita del QT lungo o con un trattamento concomitante con medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo QT. Poiché cinacalcet abbassa il livello di calcio nel siero, i pazienti devono essere monitorati per l'eventuale comparsa dei sintomi di ipocalcemia. Il livello di calcio nel siero deve essere determinato entro 1 settimana dopo l'inizio del trattamento o dopo l'adeguamento della dose con Cinacalcet Devatis. Per le misure raccomandate in caso di bassi livelli di calcio sierico vedere «Posologia/impiego».

Il trattamento con Cinacalcet Devatis non deve essere iniziato nei pazienti con livelli di calcio sierico (corretto per albumina) più bassi del limite inferiore del range di normalità.

Nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con altri medicinali che abbassano i livelli di calcio sierico, Cinacalcet Devatis deve essere somministrato solo con cautela, monitorando attentamente i livelli di calcio sierico (vedere «Interazioni»).

I pazienti trattati con Cinacalcet Devatis non devono assumere etelcalcetide.

Convulsioni

Sono stati riportati casi di convulsioni nei pazienti trattati con cinacalcet. Una riduzione significativa dei livelli sierici di calcio determina un abbassamento della soglia di insorgenza delle convulsioni. Pertanto, i livelli di calcio sierico devono essere attentamente monitorati nei pazienti che ricevono Cinacalcet Devatis, in particolare nei pazienti con anamnesi di epilessia.

Effetto sulle ossa

Se la concentrazione di paratormone rimane a lungo inferiore a 1,5 volte il limite superiore del range di normalità (misurato al saggio iPTH), può svilupparsi una malattia adinamica dell'osso. Se durante la terapia con cinacalcet la concentrazione di PTH scende al di sotto del range target raccomandato, è necessario ridurre il dosaggio degli steroli della vitamina D o di Cinacalcet Devatis oppure sospendere la terapia.

Alterazioni delle articolazioni

L'ipercalcemia nel quadro di un iperparatiroidismo rappresenta un fattore di rischio per la condrocalcinosi. Esistono tuttavia indicazioni che anche un rapido calo del calcio nel siero in una terapia per l'iperparatiroidismo (ad es. immediatamente dopo una paratiroidectomia) possa indurre i sintomi di una cosiddetta «pseudogotta».

Anche con l'impiego di cinacalcet sono stati registrati casi di effetti indesiderati come artralgie, artrite o tumefazione delle articolazioni, nonché in casi singoli una condrocalcinosi. In parte, la sintomatologia è regredita grazie al trattamento con cinacalcet. Tuttavia non è possibile escludere un nesso causale dovuto al rapido abbassamento del livello del calcio nel siero.

Neoplasie

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 3883 pazienti in dialisi, sono stati segnalati casi di neoplasie per 2,9 e 2,5 pazienti per 100 anni-paziente nel gruppo di trattamento con cinacalcet rispetto a quello del placebo. Non è stato stabilito un nesso causale.

Livello di testosterone

Nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale spesso il livello di testosterone è più basso del range di normalità. In uno studio clinico su pazienti in dialisi con malattia renale cronica, i valori di testosterone libero nei pazienti trattati per sei mesi con cinacalcet erano scesi mediamente del 31,3% rispetto al 16,3% registrato con il placebo. Dopo 3 anni non è stata riscontrata alcuna ulteriore riduzione della concentrazione di testosterone libero e totale. Il significato clinico di questa riduzione dei valori di testosterone nel siero non è noto.

Passaggio dalla terapia con etelcalcetide a quella con cinacalcet

L'utilizzo concomitante di cinacalcet ed etelcalcetide può portare a una grave ipocalcemia. I pazienti trattati con Cinacalcet Devatis non devono quindi assumere contemporaneamente etelcalcetide. Il passaggio da etelcalcetide a cinacalcet non è stato esaminato negli studi clinici. Pertanto non è noto quale debba essere il periodo di washout da rispettare per iniziare una terapia con Cinacalcet Devatis nel caso di un trattamento precedente con etelcalcetide (vedere «Posologia/impiego»). Prima di somministrare cinacalcet per la prima volta è necessario determinare la concentrazione di calcio nel siero, per assicurarsi che rientri nell'intervallo normale.

Popolazione pediatrica

Anche nei pazienti pediatrici durante la terapia con cinacalcet sono state riferite complicazioni di una grave ipocalcemia che in un caso è risultata letale. Cinacalcet Devatis compresse rivestite con film non sono omologate per l'uso nei pazienti pediatrici (vedere anche «Posologia/impiego»).

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicamento.

Interazioni

Interazioni farmacocinetiche

Influsso di altri medicinali sulla farmacocinetica di cinacalcet

Inibitori del CYP3A4

Cinacalcet viene parzialmente metabolizzato dall'enzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha approssimativamente raddoppiato il livello di cinacalcet. Un aggiustamento della dose di Cinacalcet Devatis è necessario quando un paziente che assume cinacalcet inizia o conclude una terapia con un forte inibitore del CYP3A4 (ad es. claritromicina, eritromicina, itraconazolo, voriconazolo, cobicistat) o induttore del CYP3A4 (ad es. barbiturici, rifampicina, fenitoina o erba di San Giovanni).

Influsso di cinacalcet sulla farmacocinetica di altri medicinali

Substrati del CYP2D6

Cinacalcet è un inibitore del CYP2D6.

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

Desipramina: l'impiego concomitante di cinacalcet 90 mg una volta al giorno e desipramina 50 mg che viene metabolizzata principalmente dal CYP2D6, ha aumentato l'esposizione alla desipramina di 3,6 volte nei metabolizzatori rapidi del CYP2D6.

Amitriptilina: l'utilizzo concomitante di cinacalcet con amitriptilina, un antidepressivo triciclico che viene in parte metabolizzato dal CYP2D6, ha aumentato di circa il 20% l'esposizione all'amitriptilina e al suo metabolita attivo nortriptilina nei metabolizzatori estensivi del CYP2D6.

Pertanto potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali metabolizzati prevalentemente da questo enzima (ad es. metoprololo) quando questi vengono impiegati insieme a cinacalcet. Ciò vale in particolare per i medicinali con un indice terapeutico ristretto (ad es. flecainide e la maggior parte degli antidepressivi triciclici).

Substrati del CYP3A4

L'impiego concomitante di cinacalcet (90 mg) con midazolam (2 mg) somministrato per via orale, un substrato di CYP3A4 e CYP3A5, non modifica la farmacocinetica di midazolam. Questi dati suggeriscono che cinacalcet non influenza la farmacocinetica di medicinali metabolizzati da CYP3A4 e CYP3A5 (ad es. determinati immunosoppressori fra cui ciclosporina e tacrolimus).

Substrati di altri enzimi del citocromo P450

Sulla base dei dati degli studi *in vitro*, cinacalcet alle concentrazioni raggiunte nell'uso clinico non ha alcun effetto inibitore su altri enzimi CYP. Cinacalcet non è un induttore di CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Non sono state osservate interazioni quando Cinacalcet Devatis è stato impiegato insieme ai seguenti medicinali che vengono spesso utilizzati nel gruppo di pazienti target: sevelamer, carbonato di calcio, warfarin e pantoprazolo.

Interazioni farmacodinamiche

Medicamenti noti per abbassare la concentrazione di calcio sierico

La somministrazione concomitante di medicinali noti per diminuire la concentrazione di calcio sierico insieme a Cinacalcet Devatis può accrescere il rischio di ipocalcemia (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'impiego di Cinacalcet Devatis nelle donne in gravidanza. Nonostante gli studi su animali non abbiano indicato effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale, sviluppo del feto, parto o sviluppo post-natale, Cinacalcet Devatis non deve essere impiegato in gravidanza a meno che il suo utilizzo non risulti chiaramente necessario (vedere «Dati preclinici»).

Allattamento

Non è noto se cinacalcet venga escreto nel latte materno umano. Cinacalcet viene escreto nel latte materno di ratto con un elevato rapporto latte-plasma. Dopo un'attenta valutazione dell'importanza del trattamento per la madre occorre decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con Cinacalcet Devatis.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi in merito. Tuttavia, con l'impiego di cinacalcet sono stati riscontrati effetti indesiderati quali capogiri o convulsioni che possono pregiudicare la capacità di condurre veicoli e l'impiego di macchine.

Effetti indesiderati

Sulla base dei dati ottenuti dai pazienti trattati con cinacalcet negli studi controllati con placebo e a braccio singolo, gli effetti indesiderati più comunemente riscontrati sono stati nausea e vomito. Nella maggioranza dei pazienti nausea e vomito erano di natura transitoria e di gravità da lieve a moderata. L'interruzione della terapia a causa degli effetti indesiderati era principalmente riconducibile a nausea e vomito.

Effetti indesiderati: vengono definiti come eventi indesiderati quelli che possono essere almeno minimamente attribuibili (sulla base di una valutazione della causalità secondo le migliori conoscenze disponibili) al trattamento con cinacalcet e che sono stati registrati con maggiore frequenza nei gruppi di trattamento nelle sperimentazioni cliniche in doppio cieco rispetto al gruppo placebo. Vengono riportati sulla base della seguente convenzione di classificazione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10'000$; $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10'000$), non noto (basato principalmente sulla segnalazione spontanea alla farmacovigilanza e la cui frequenza effettiva non può essere determinata con esattezza).

Infezioni

Comune: infezione delle vie respiratorie superiori.

Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazioni di ipersensibilità.

Molto raro: angioedema, orticaria.

Patologie endocrine

Comune: livelli di testosterone ridotti (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia, ipocalcemia (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»), iperkaliemia.

Patologie del sistema nervoso

Comune: convulsioni, vertigine, parestesie, cefalee.

Patologie cardiache

Non noto: peggioramento di un'insufficienza cardiaca.

Prolungamento QT e aritmia ventricolare secondari a ipocalcemia (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Patologie vascolari

Comune: ipotonia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea, tosse.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea (30%), vomito (24%).

Comune: dispepsia, diarrea, dolore addominale, dolore addominale superiore, stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema della cute.

Non noto: gravi reazioni di ipersensibilità cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Molto comune: spasmi muscolari (13%).

Comune: mialgie, artralgie, dolori alla schiena.

Non comune: artrite, tumefazione delle articolazioni.

Non noto: condrocalcidosi (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia.

Sicurezza nella popolazione pediatrica

Negli studi clinici sono stati trattati con cinacalcet complessivamente 66 pazienti pediatrici (età compresa tra 8 mesi e <18 anni). Di questi, il 24,1% ha sviluppato almeno un effetto indesiderato di ipocalcemia (pari a 64,5 casi per 100 anni-paziente), e di questi un caso ha avuto esito letale (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Dosi titolate fino a 300 mg una volta al giorno sono state somministrate a pazienti in dialisi senza effetti avversi.

Il sovradosaggio di cinacalcet può portare a ipocalcemia.

Trattamento

In caso di sovradosaggio occorre monitorare il calcio nel siero. Non esiste un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Cinacalcet è caratterizzato da un'alta capacità di legame alle proteine, quindi la dialisi non risulta un trattamento efficace nei casi di posologia eccessiva.

Proprietà/effetti

Codice ATC

H05BX01

Meccanismo d'azione

L'iperparatiroidismo secondario ha un decorso progressivo e si manifesta nei pazienti con malattia renale cronica sotto forma di un aumento dei livelli di PTH e di disturbi del metabolismo del calcio e dei fosfati. L'aumento del livello di PTH stimola l'attività degli osteoclasti che porta a un riassorbimento dell'osso corticale e alla fibrosi del midollo osseo. I recettori sensibili al calcio presenti sulla superficie delle cellule principali delle paratiroidi sono regolatori chiave della secrezione del paratormone. Cinacalcet è un agente calciomimetico. Riduce direttamente il livello di paratormone poiché aumenta la sensibilità dei recettori sensibili al calcio verso il calcio extracellulare. La riduzione

del livello di paratormone è legata a un contemporaneo abbassamento del livello del calcio nel sangue.

La riduzione del livello di paratormone è direttamente correlata con la concentrazione di cinacalcet. Studi sull'insufficienza renale cronica (rimozione 5/6 del rene) in un modello murino (ratto) hanno valutato gli effetti di un trattamento con cinacalcet sull'iperplasia delle paratiroidi.

Il trattamento con cinacalcet ha ridotto il PTH intatto (iPTH) e la proliferazione delle cellule delle paratiroidi a un livello confrontabile con quello degli animali trattati con placebo che non sono stati sottoposti alla rimozione del rene. Ciò indica che cinacalcet può inibire lo sviluppo di un iperparatiroidismo secondario.

Farmacodinamica

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Il PTH raggiunge il nadir circa 2-6 ore dopo la somministrazione, in corrispondenza della C_{max} di cinacalcet (vedere «Farmacocinetica»). Una volta raggiunto lo steady state, i livelli di calcio nel siero si mantengono costanti nell'intervallo fra le somministrazioni.

Efficacia clinica

Iperparatiroidismo secondario in pazienti in dialisi con malattia renale cronica

Tre studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo sono stati condotti per 6 mesi su pazienti in dialisi con malattia renale cronica e iperparatiroidismo secondario non controllato (n=1136). I gruppi di pazienti comprendevano sia pazienti di nuova diagnosi che pazienti in dialisi da lungo tempo, con un intervallo da 0 a 359 mesi di dialisi. Cinacalcet è stato utilizzato sia in monoterapia che in associazione con gli steroli della Vitamina D; il 34% dei pazienti non assumeva steroli della Vitamina D prima dell'ingresso nello studio. La maggioranza dei pazienti (>90%) riceveva chelantidel fosfato. Durante l'intero studio erano consentiti gli aggiustamenti della posologia dei chelanti del fosfato. I dosaggi di Vitamina D venivano mantenuta costanti finché il paziente non sviluppava ipercalcemia, ipocalcemia o iperfosfatemia. I pazienti mantenevano le terapie con i medicinali finora prescritti che comprendevano calcioantagonisti, ACE-inibitori, betabloccanti, ipoglicemizzanti e ipolipemizzanti. Il dosaggio iniziale di cinacalcet (o placebo) era 30 mg. Tale dosaggio veniva titolata ogni 3-4 settimane fino alla dose massima di 180 mg una volta al giorno per ottenere un valore di iPTH 100-250 pg/ml (10,6-26,5 pmol/l) (da 1,5 a 4 volte più alto del limite superiore della normalità). Il livello di gravità dell'iperparatiroidismo secondario variava da moderato a grave (valore iPTH fra 271 e 9137 pg/ml [28,7 e 968,5 pmol/l]) con una concentrazione media basale di iPTH nei 3 studi pari a 733 o 683 pg/ml (77,7 o 72,4 pmol/l) per il gruppo cinacalcet rispetto al gruppo placebo. In confronto al gruppo di pazienti trattati con placebo che hanno ricevuto un trattamento standard, nel gruppo dei pazienti trattati con cinacalcet sono state osservate riduzioni significative del livello di iPTH, del prodotto CaxP (calcio-fosfato) nel siero (livello Ca x P), del calcio e del fosfato. I risultati di tutti e tre gli studi erano concordi.

Le riduzioni dei livelli di iPTH e Ca x P sono state ottenute nell'arco di 2 settimane e sono state mantenute fino ai 12 mesi di trattamento. Cinacalcet ha ridotto il livello di iPTH e Ca x P, quello del calcio e quello del fosfato indipendentemente dalla gravità della malattia (ovvero della concentrazione di iPTH al basale), della modalità di dialisi (peritoneale o emodialisi), della durata della dialisi e dal fatto che i pazienti ricevessero gli steroli della Vitamina D. Una riduzione fino a $\geq 30\%$ della concentrazione di iPTH è stata raggiunta da circa il 60% dei pazienti con iperparatiroidismo secondario lieve (iPTH da ≥ 300 a ≤ 500 pg/ml [da $\geq 31,8$ a $\leq 53,0$ pmol/l]), moderato (iPTH da > 500 a 800 pg/ml [da $> 53,0$ a $84,8$ pmol/l]) o grave (iPTH > 800 pg/ml [$> 84,8$ pmol/l]). Il trattamento con cinacalcet riduce il livello di iPTH e Ca x P, indipendentemente dal livello di Ca x P precedente al trattamento.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) era uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco per la valutazione dell'efficacia di cinacalcet HCl in confronto al placebo nella riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause o degli eventi cardiovascolari in 3883 pazienti con iperparatiroidismo secondario e malattia renale cronica in dialisi. L'obiettivo primario dello studio, ovvero dimostrare una riduzione della mortalità per tutte le cause o degli eventi cardiovascolari compresi infarto miocardico, ricovero ospedaliero per angina instabile, insufficienza cardiaca o eventi vascolari periferici, non è stato raggiunto (rapporto di rischio (HR) 0,93; intervallo di confidenza 95% (IC): 0,85, 1,02; $p=0,112$). Dopo un adattamento delle caratteristiche al basale in un'analisi secondaria, l'HR per l'endpoint composito primario era 0,88 (IC 95%: 0,79, 0,97).

Carcinoma paratiroideo e iperparatiroidismo primario quando la rimozione delle paratiroidi non rappresenta un'opzione terapeutica

160 pazienti con iperparatiroidismo primario o carcinoma paratiroideo hanno partecipato a studi clinici su cinacalcet. Uno di questi studi è stato condotto su un totale di 46 pazienti, 29 con carcinoma paratiroideo e 17 con iperparatiroidismo primario, per i quali la rimozione delle paratiroidi non rappresentava un'opzione terapeutica. Il trattamento con cinacalcet è durato fino a 158 settimane con dosi variabili da 30 mg 2 volte al giorno a 90 mg 4 volte al giorno.

L'endpoint primario dello studio era una riduzione del calcio nel siero ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l) al termine della fase di titolazione.

Dei 46 pazienti, il 62% di quelli con carcinoma paratiroideo e l'88% di quelli con iperparatiroidismo primario hanno ottenuto una riduzione del calcio nel siero ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Nei 29 pazienti con carcinoma paratiroideo, il livello medio di calcio nel siero si è ridotto da 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (da 3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l), mentre nei 17 pazienti con iperparatiroidismo primario si è ridotto da 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (da 3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l).

67 pazienti con iperparatiroidismo primario che soddisfacevano i criteri per la paratiroidectomia, sulla base del livello totale corretto di calcio nel siero ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) e $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), ma non erano in condizione di sottoporsi all'intervento, hanno partecipato a uno studio in doppio cieco, controllato con placebo. La dose iniziale di cinacalcet 30 mg due volte al giorno è stata

titolata fino a raggiungere una concentrazione corretta di calcio totale nel siero che rientrava nei range di normalità. I pazienti che hanno partecipato allo studio per 28 settimane sono stati inseriti in una ulteriore fase di estensione in aperto di 24 settimane per la valutazione della sicurezza del trattamento con cinacalcet, per una durata complessiva dello studio di 52 settimane. Una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con cinacalcet ha raggiunto una concentrazione corretta totale media di calcio nel siero $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) e una riduzione del valore in uscita della concentrazione media corretta di calcio nel siero di ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) rispetto ai pazienti trattati con placebo (75,8% vs 0%, $p < 0,001$, rispettivamente 84,8% vs 5,9%, $p < 0,001$).

Farmacocinetica

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di cinacalcet le concentrazioni plasmatiche massime di cinacalcet vengono raggiunte in circa 2-6 ore.

La somministrazione di cinacalcet con i pasti ne aumenta la biodisponibilità di circa il 50-80%. Le concentrazioni plasmatiche di cinacalcet aumentano ugual misura, indipendentemente dall'assunzione di alimenti ricchi o poveri di grassi.

Dopo l'assorbimento, la concentrazione di cinacalcet si riduce in due fasi con un'emivita iniziale di circa 6 ore e un'emivita terminale di 30-40 ore. Il livello di cinacalcet nello *steady state* viene raggiunto dopo 7 giorni con un'accumulazione minima. La farmacocinetica di cinacalcet non cambia nel tempo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è elevato (circa 1000 l). Cinacalcet si lega alle proteine del plasma per circa il 97% e si distribuisce molto poco negli eritrociti.

Metabolismo

Cinacalcet viene metabolizzato da vari enzimi, principalmente da CYP3A4 e CYP1A2. I principali metaboliti circolanti sono inattivi. Cinacalcet viene metabolizzato rapidamente e in larga misura tramite ossidazione e successiva coniugazione.

Eliminazione

I metaboliti radiomarcati vengono eliminati principalmente per via renale. Circa l'80% della dose viene poi rilevata nelle urine, il 15% nelle feci.

Linearità/non linearità

L'AUC e la C_{max} di cinacalcet mostrano un aumento lineare nell'intervallo di dosaggio giornaliero di 30-180 mg.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Disturbi della funzionalità epatica

Forme lievi di disturbi della funzionalità epatica influiscono sulla farmacocinetica di cinacalcet in modo trascurabile. Nel confronto con soggetti con funzionalità epatica nella norma, il valore medio dell'AUC risultava circa due volte superiore nei soggetti con disturbi moderati della funzionalità epatica e circa quattro volte superiore nei soggetti con disturbi gravi della funzionalità epatica. Poiché il dosaggio viene titolato per ciascun paziente sulla base dei parametri di sicurezza ed efficacia, non è necessario alcun ulteriore aggiustamento della dose nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Disturbi della funzionalità renale

Il profilo farmacocinetico di cinacalcet nei pazienti con disturbi della funzionalità renale lievi, moderati o gravi e nei pazienti in emodialisi e dialisi peritoneale è confrontabile con quello dei soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al livello di funzionalità renale.

Pazienti anziani

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cinacalcet in funzione dell'età. Pertanto non sono necessari aggiustamenti della dose specifici per età.

Bambini e adolescenti

È stata valutata la farmacocinetica di una dose singola da 15 mg di cinacalcet in 12 pazienti in dialisi (6 bambini e 6 adolescenti) con una malattia renale cronica. I valori medi di AUC e C_{max} nei bambini (6-11 anni) sono risultati circa 2 volte più elevati di quelli degli adolescenti. Da questi dati non è possibile ricavare un consiglio per il dosaggio (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Sesso

Non esistono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cinacalcet in funzione del sesso del paziente. Quindi non sono necessari aggiustamenti specifici della dose.

Dati preclinici

Studi a lungo termine nei cani e nelle scimmie hanno evidenziato il sintomo del vomito e i segni generali di ipocalcemia. All'esame istopatologico tuttavia non sono state riscontrate variazioni. Nonostante in studi di telemetria su cani vigili e nelle ricerche in vitro (canale hERG) non siano stati riscontrati segni di un prolungamento dell'intervallo QT, tali effetti sono stati osservati negli studi a lungo termine sulle scimmie.

Nel coniglio cinacalcet non risulta teratogeno. La dose massima somministrata, calcolata sulla base dell'AUC, era circa 0,4 volte la dose massima utilizzata nei pazienti con iperparatiroidismo secondario (180 mg al giorno). Anche nel ratto cinacalcet non risulta teratogeno. La dose testata era 4,4 volte più alta della dose massima utilizzata per i pazienti con iperparatiroidismo secondario, calcolata sulla base di AUC. Non è stato evidenziato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile con una somministrazione che corrispondeva a oltre quattro volte la dose di 180 mg al giorno usata nell'uomo.

I valori limite di sicurezza in una piccola popolazione di pazienti che ha ricevuto una dose clinica massima giornaliera di 360 mg sono circa la metà di quelli descritti sopra.

Nei ratti in gravidanza, il trattamento I con il dosaggio più elevato porta a un lieve calo del peso corporeo e del consumo di cibo. È stata riscontrata una riduzione del peso dei feti nel caso di dosi che hanno indotto nelle madri una grave ipocalcemia. È stato riscontrato che nei conigli cinacalcet è in grado di attraversare la barriera placentare.

Cinacalcet non mostra potenziale genotossico o cancerogeno. I valori limite di sicurezza ricavati dagli studi tossicologici sono bassi a causa dell'ipocalcemia dose-limitante osservata nei modelli animali. Sono state osservate cataratta e opacità del cristallino negli studi tossicologici di dose ripetuta e negli studi di cancerogenesi nei roditori. Queste evidenze non sono però state riscontrate negli studi sui cani o sulle scimmie, né negli studi clinici in cui la formazione della cataratta veniva monitorata. È noto che lo sviluppo della cataratta nei roditori può verificarsi a seguito di una ipocalcemia.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare a 15-30°C, al riparo dalla luce, nella confezione originale.

Conservare fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

65919 (Swissmedic).

Confezioni

Compresse rivestite con film da 30 mg: 28.

Compresse rivestite con film da 60 mg: 28.

Compresse rivestite con film da 90 mg: 28.

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Novembre 2020.