

Medicinal product no longer authorised

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 30 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 30 mg de cinacalcet (como hidrocloreuro).

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

30 mg: comprimidos recubiertos con película, de color verde claro y ovalados, marcados con "AMGEN" en una cara y "30" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis.

Parareg puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico, que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda (ver la sección 5.1).

Reducción de la hipercalcemia en pacientes con:

- carcinoma de paratiroides.
- hiperparatiroidismo primario para los que según sus niveles de calcio sérico estaría indicada la paratiroidectomía (según las principales guías de tratamiento), pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

4.2 Posología y forma de administración

Administración oral. Se recomienda tomar Parareg con la comida o poco después de comer, ya que los estudios realizados han demostrado que la biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se toma con alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos deben ingerirse enteros y sin fraccionar.

Insuficiencia hepática

No es necesario modificar la dosis inicial. Parareg debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave y debe controlarse estrechamente al paciente durante la etapa de ajuste de dosis y durante el tratamiento (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Hiperparatiroidismo secundario

Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La dosis de partida recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día. La dosis de Parareg debe ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día para lograr una concentración de hormona paratiroidea (PTH) de 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) en la determinación de PTH intacta (iPTH) en pacientes dializados. Los niveles de PTH se han de evaluar

por lo menos 12 horas después de la dosis de Parareg. Deben consultarse las pautas terapéuticas actualmente vigentes.

La PTH debe determinarse de 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis de Parareg. Durante el tratamiento de mantenimiento debe determinarse la PTH aproximadamente cada 1-3 meses. Puede utilizarse la iPTH o la PTH biointacta (biPTH) para medir las concentraciones de PTH; el tratamiento con Parareg no modifica la relación entre iPTH y biPTH.

La información respecto al perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de cinacalcet se facilita en la sección 5.1.

Debe determinarse el calcio sérico con frecuencia durante la titulación de la dosis y durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o a un ajuste de la dosis. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse, aproximadamente, cada mes. Si las concentraciones séricas de calcio disminuyen por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad, deben tomarse medidas apropiadas (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con quelantes del fósforo, análogos de vitamina D o ambos debe ajustarse según proceda.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La dosis de partida recomendada de Parareg para adultos es 30 mg dos veces al día. La dosis de Parareg debe ajustarse cada 2-4 semanas, pasando por dosis secuenciales de 30 mg dos veces al día, 60 mg dos veces al día, 90 mg dos veces al día y 90 mg tres o cuatro veces al día, según se necesite para reducir la concentración de calcio sérico hasta el límite superior de normalidad o por debajo de éste. La dosis máxima usada en ensayos clínicos fue de 90 mg cuatro veces al día.

El calcio sérico debe determinarse durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de Parareg. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse cada 2-3 meses. Después del ajuste hasta la dosis máxima de Parareg, se determinarán periódicamente los niveles de calcio sérico; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes, se considerará la interrupción del tratamiento con Parareg (ver sección 5.1).

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

En tres estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, el 5% de los pacientes tanto en el grupo tratado con Parareg como en el grupo tratado con placebo refirieron antecedentes de convulsiones al inicio del estudio. En estos estudios, se observaron convulsiones en el 1,4% de los pacientes tratados con Parareg y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Aunque la razón de esta diferencia en la frecuencia de aparición de convulsiones no está clara, se ha observado que el umbral de convulsiones disminuye con reducciones significativas de las concentraciones séricas de calcio.

Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

Durante la monitorización de seguridad post-comercialización, se han notificado casos aislados e idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con la función cardiaca deteriorada, en los que no ha podido ser completamente excluido una relación causal con cinacalcet. Estos efectos pueden estar mediados por disminuciones de los niveles de calcio sérico. Los datos procedentes de los ensayos clínicos, han mostrado que la hipotensión se presentó en un 7% de los pacientes en tratamiento con cinacalcet, en un 12% de los pacientes tratados con placebo y que la insuficiencia cardiaca ocurrió en un 2% de los pacientes que recibieron cinacalcet o placebo.

Calcio sérico

No debe iniciarse el tratamiento con Parareg en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad. Puesto que cinacalcet reduce el calcio sérico, los pacientes deben someterse a una monitorización estrecha para detectar la aparición de hipocalcemia (ver sección 4.2). En pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis a los que se administró Parareg, los valores de calcio sérico fueron inferiores a 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) en el 4% de los pacientes. En caso de producirse hipocalcemia, pueden utilizarse quelantes del fósforo que contengan calcio, análogos de vitamina D y/o ajustes de las concentraciones de calcio en el líquido dializante para subir el calcio sérico. Si persiste la hipocalcemia, habrá que reducir la dosis o interrumpir la administración de Parareg. Las manifestaciones potenciales de hipocalcemia pueden incluir parestesias, mialgias, calambres, tetania y convulsiones.

Cinacalcet no está indicado en pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis. Los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes con insuficiencia renal crónica que no están en diálisis, en tratamiento con cinacalcet, tienen un riesgo mayor de hipocalcemia (niveles de calcio sérico < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) comparado con los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con cinacalcet en diálisis, lo que puede deberse a concentraciones de calcio basales inferiores y/o a la presencia de función renal residual.

General

Puede desarrollarse enfermedad ósea adinámica si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos por debajo de aproximadamente 1,5 veces el límite superior de la normalidad al determinarse con el método de la iPTH. Si los niveles de PTH disminuyen por debajo del intervalo recomendado en pacientes tratados con Parareg, debe reducirse la dosis de Parareg, de análogos de vitamina D o de ambos o interrumpirse el tratamiento.

Niveles de testosterona

Los niveles de testosterona muchas veces están por debajo del intervalo de normalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica. En un ensayo clínico de pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, los niveles de testosterona libre disminuyeron una mediana del 31,3% en los pacientes tratados con Parareg y un 16,3% en los pacientes tratados con placebo después de 6 meses de tratamiento. No se observó ninguna reducción adicional en las concentraciones de testosterona libre y total en los pacientes tratados con Parareg en la fase de extensión abierta de este ensayo, durante un periodo de 3 años. Se desconoce la importancia clínica de estas reducciones de la testosterona sérica.

Insuficiencia hepática

Debido a la posibilidad de que los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (clasificación de Child-Pugh) presenten concentraciones plasmáticas de cinacalcet entre 2 y 4 veces más altas, en estos pacientes Parareg debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.2 y 5.2).

Interacciones

Parareg debe administrarse con precaución cuando se usa de forma concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y de CYP1A2 o de ambos. Puede ser necesario ajustar la dosis de Parareg (ver sección 4.5).

Parareg debe administrarse con precaución cuando se usa con medicamentos con margen terapéutico estrecho que requieran ajuste individual de la dosis y se metabolicen predominantemente por el CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes (ver sección 4.5).

Los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden ser inferiores en pacientes fumadores debido a la inducción del metabolismo mediado por el CYP1A2. Pueden ser necesarios ajustes de dosis si el paciente empieza o deja de fumar durante el tratamiento con cinacalcet (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre cinacalcet

Cinacalcet se metaboliza en parte por la enzima CYP3A4. La administración concomitante con 200 mg dos veces al día de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, provocó un aumento de aproximadamente 2 veces la concentración de cinacalcet. Puede ser necesario ajustar la dosis de Parareg si un paciente tratado con Parareg empieza o interrumpe un tratamiento con un inhibidor potente (p.ej. ketoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) o inductor (p.ej. rifampicina) potente de esta enzima (ver sección 4.4).

Existen datos in vitro que indican que cinacalcet se metaboliza parcialmente por el citocromo CYP1A2. Fumar induce el CYP1A2; se ha observado que el aclaramiento de cinacalcet era de un 36-38% más alto en fumadores que en no fumadores. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores del CYP1A2 (p.ej. fluvoxamina, ciprofloxacino) sobre los niveles plasmáticos de cinacalcet. Pueden ser necesarios ajustes de dosis si un paciente empieza o deja de fumar o en el caso de inicio o interrupción de tratamientos concomitantes con inhibidores potentes del CYP1A2.

Carbonato cálcico: La administración concomitante de carbonato de calcio (dosis única de 1500 mg) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Sevelámero: La administración concomitante de sevelámero (2400 mg tres veces al día) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Pantoprazol: La administración concomitante de pantoprazol (80 mg diarios) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Efecto de cinacalcet sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la enzima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet es un inhibidor potente de la CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes cuando se administra Parareg con sustancias, metabolizadas de forma predominante por la CYP2D6, de margen terapéutico estrecho y que requieran ajuste individual de la dosis (p.ej., flecainida, propafenona, metoprolol suministrado en insuficiencia cardiaca, desipramina, nortriptilina, clomipramina) (ver sección 4.4).

Desipramina: La administración concomitante de 90 mg de cinacalcet una vez al día con 50 mg de desipramina, antidepresivo tricíclico metabolizado principalmente por la CYP2D6, incrementó significativamente la exposición a desipramina 3,6 veces (90% IC 3,0, 4,4) en metabolizadores rápidos para la CYP2D6.

Warfarina: Dosis orales múltiples de cinacalcet no modificaron la farmacocinética ni la farmacodinámica (medida por el tiempo de protrombina y el factor VII de coagulación) de la warfarina.

La falta de efecto de cinacalcet sobre la farmacocinética de R- y S-warfarina y la ausencia de autoinducción tras dosis múltiples en pacientes indican que cinacalcet no es un inductor de CYP3A4, CYP1A2 ni CYP2C9 en humanos.

La administración concomitante de cinacalcet (90 mg) y midazolam (sustrato de los citocromos CYP3A4 y CYP3A5) por vía oral (2 mg), no produjo una variación en la farmacocinética de midazolam. Estos datos sugieren que cinacalcet no altera la farmacocinética de los productos metabolizados por los citocromos CYP3A4 y CYP3A5, tales como ciertos inmunosupresores entre los que se incluyen ciclosporina y tacrolimus.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo postnatal. En estudios realizados con ratas y conejos gestantes no se han observado toxicidades embrionarias ni fetales a excepción de una disminución en el peso fetal de las ratas a dosis asociadas con toxicidad en las madres (ver sección 5.3). Parareg debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si cinacalcet se excreta en la leche materna. Cinacalcet se excreta en la leche de ratas lactantes con una relación leche/plasma elevada. Después de una valoración detenida de la relación beneficio/riesgo, habrá que decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento con Parareg.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Hiperparatiroidismo secundario

Los datos presentados a partir de estudios controlados incluyen 656 pacientes tratados con Parareg y 470 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 6 meses. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron náuseas (que se manifestaron en el 31% de los pacientes tratados con Parareg y en el 19% de los pacientes tratados con placebo) y vómitos (que se manifestaron en el 27% de los pacientes tratados con Parareg y en el 15% de los pacientes tratados con placebo). Las náuseas y vómitos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter transitorio en la mayoría de pacientes. La interrupción del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas fue principalmente debida a las náuseas (1% placebo; 5% cinacalcet) y los vómitos (<1% placebo; 4% cinacalcet).

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados como, por lo menos, posiblemente atribuibles al tratamiento con cinacalcet, basándose en la valoración de la mejor evidencia de causalidad, observadas y comunicadas con mayor frecuencia que con el placebo en ensayos clínicos doble ciego, se detallan a continuación según el siguiente convenio: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, <1/100); raras (> 1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: mareo, parestesia

Poco frecuente: convulsiones

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos

Poco frecuente: dispepsia, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: astenia

Exploraciones complementarias

Frecuente: hipocalcemia (ver sección 4.4), testosterona disminuida en sangre (ver sección 4.4).

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

El perfil de seguridad de Parareg en estas poblaciones de pacientes generalmente concuerda con el observado en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en estas poblaciones de pacientes fueron náuseas y vómitos.

Experiencia post-comercialización:

Durante la monitorización de seguridad post-comercialización, se han notificado casos aislados e idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, en pacientes en tratamiento con cinacalcet con insuficiencia cardíaca ya existente.

4.9 Sobredosis

Se han administrado a pacientes dializados dosis de hasta 300 mg una vez al día sin síntomas de sobredosis.

La sobredosis de Parareg puede provocar hipocalcemia. En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a vigilancia para detectar los signos y síntomas de hipocalcemia, para la cual está indicado un tratamiento sintomático y de apoyo. Puesto que cinacalcet presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no es un tratamiento eficaz para la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiparatiroides. Código ATC: H05BX01.

Mecanismo de acción

El receptor sensible al calcio en la superficie de la célula principal de la paratiroides es el principal regulador de la secreción de PTH. Cinacalcet es un medicamento calcimimético que reduce directamente las concentraciones de PTH al incrementar la sensibilidad de este receptor al calcio

extracelular. La reducción de la PTH se asocia a un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio.

Las reducciones de las concentraciones de PTH se correlacionan con la concentración de cinacalcet. Poco después de la administración de la dosis, la PTH empieza a bajar hasta alcanzar su nivel mínimo entre 2 y 6 horas después de la administración de la dosis, lo que corresponde a la C_{max} de cinacalcet. A partir de entonces, a medida que los niveles de cinacalcet empiezan a bajar, las concentraciones de PTH aumentan hasta 12 horas después de la dosis y posteriormente la supresión de PTH se mantiene más o menos constante hasta el final del intervalo de dosificación de una vez al día. Las concentraciones de PTH en los ensayos clínicos de Parareg se midieron al final del intervalo de dosis.

Una vez alcanzado el estado de equilibrio, las concentraciones séricas de calcio permanecen constantes a lo largo del intervalo de dosis.

Hiperparatiroidismo secundario

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de 6 meses de duración en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y HPT secundario no controlado (n=1136). Las características demográficas y basales fueron representativas de la población de pacientes dializados con HPT secundario. Las concentraciones basales medias de iPTH de los 3 estudios fueron de 733 y 683 pg/ml (77,8 y 72,4 pmol/l) para los grupos tratados con cinacalcet y placebo, respectivamente. El 66% de los pacientes recibía análogos de vitamina D en el momento de entrar en el estudio y > 90% recibía quelantes del fósforo. Se observaron reducciones significativas de la iPTH, producto calcio-fósforo (Ca x P), calcio y fósforo en suero en los pacientes tratados con cinacalcet al comparar con los pacientes tratados con placebo que recibieron los cuidados habituales; los resultados fueron concordantes entre los 3 estudios. En cada uno de los estudios, el objetivo primario (proporción de pacientes con una iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) se alcanzó en el 41%, 46% y 35% de los pacientes tratados con cinacalcet, y del 4%, 7% y 6% en los pacientes tratados con placebo. Aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con cinacalcet logró una reducción $\geq 30\%$ de los niveles de iPTH y este efecto se observó en todo el espectro de niveles basales de iPTH. Las reducciones medias en Ca x P, calcio y fósforo sérico fueron del 14%, 7% y 8% respectivamente.

Las reducciones de iPTH y Ca x P se mantuvieron durante períodos de tratamiento de hasta 12 meses. Cinacalcet disminuyó los niveles de iPTH y Ca x P, calcio y fósforo, independientemente del nivel basal de iPTH o Ca x P, modalidad de diálisis (diálisis peritoneal o hemodiálisis), duración de la diálisis y administración o no de análogos de vitamina D.

Las reducciones de PTH se asociaron a reducciones no significativas de marcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del hueso, N-telopéptido, recambio óseo y fibrosis ósea). En análisis *post-hoc* de datos agrupados de estudios clínicos de 6 y 12 meses de duración, las estimaciones de Kaplan-Meier de fractura ósea y paratiroidectomía fueron menores en el grupo tratado con cinacalcet que en el grupo control.

Los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal crónica y HPT secundario no sometidos a diálisis, indican que cinacalcet reduce los niveles de PTH de forma similar que en los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y HPT. Sin embargo, en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal en prediálisis no se ha establecido la eficacia, seguridad, dosis óptima y los objetivos del tratamiento. Estos ensayos muestran que los pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis, en tratamiento con cinacalcet, presentan un riesgo mayor de sufrir hipocalcemia que los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, lo que puede deberse a concentraciones basales inferiores de calcio y/o a la presencia de función renal residual.

Carcinoma paratiroideo e hiperparatiroidismo primario

En un ensayo clave, 46 pacientes (29 con carcinoma de paratiroides y 17 con hiperparatiroidismo primario) en los que la paratiroidectomía había fracasado o estaba contraindicada, recibieron cinacalcet durante un máximo de 3 años (328 días de media en pacientes con carcinoma de

paratiroides y 347 días en pacientes con hiperparatiroidismo primario). Cinacalcet se administró a dosis entre 30 mg dos veces al día y 90 mg cuatro veces al día. La variable principal del ensayo era la reducción del calcio sérico de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). En pacientes con carcinoma paratiroideo, los valores medios de calcio sérico disminuyeron de 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l), mientras que en los pacientes con hiperparatiroidismo primario los valores de calcio sérico disminuyeron de 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l). Dieciocho de 29 pacientes (62%) con carcinoma paratiroideo y 15 de 17 pacientes (88%) con hiperparatiroidismo primario lograron una reducción del calcio sérico de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Parareg, la concentración plasmática máxima de cinacalcet se alcanza aproximadamente a las 2-6 horas.

Basándose en estudios comparativos, la biodisponibilidad absoluta de cinacalcet en sujetos en ayunas se estimó entre el 20-25%. La administración de Parareg con alimentos aumenta la biodisponibilidad de cinacalcet en un 50-80%. Los incrementos de la concentración plasmática de cinacalcet son similares, independientemente del contenido graso de la comida.

Después de su absorción, las concentraciones de cinacalcet disminuyen según un patrón bifásico, con una semivida inicial de unas 6 horas y una semivida terminal de 30-40 horas. Se alcanzan concentraciones en estado de equilibrio del fármaco al cabo de 7 días con una acumulación mínima. El AUC y la C_{max} de cinacalcet aumentan de forma aproximadamente lineal en el intervalo de dosis de 30 a 180 mg una vez al día. A dosis superiores a 200 mg, se produce una saturación de la absorción, probablemente debido a una mala solubilidad. La farmacocinética de cinacalcet no experimenta cambios con el tiempo. El volumen de distribución es alto (aproximadamente 1000 litros), lo que indica una distribución extensa. Cinacalcet se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 97% y su distribución en los hematíes es mínima.

Cinacalcet se metaboliza por múltiples enzimas, principalmente CYP3A4 y CYP1A2 (la contribución de CYP1A2 no ha sido caracterizada clínicamente). Los principales metabolitos circulantes son inactivos.

Basándose en datos *in vitro*, cinacalcet es un inhibidor potente de CYP2D6, pero no es un inhibidor de otras enzimas CYP a las concentraciones alcanzadas clínicamente, incluyendo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 ni un inductor de CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

Después de la administración de una dosis radiomarcada de 75 mg a voluntarios sanos, cinacalcet fue metabolizado rápidamente y enérgicamente mediante oxidación seguida de conjugación. La excreción renal de los metabolitos constituyó la principal vía de eliminación de la radiactividad. Aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en la orina y el 15% en las heces.

Pacientes de edad avanzada: No hay diferencias clínicamente relevantes debidas a la edad en la farmacocinética de cinacalcet.

Insuficiencia renal: El perfil farmacocinético de cinacalcet en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal es comparable al de voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve no afectó sustancialmente a la farmacocinética de cinacalcet. El AUC media de cinacalcet fue aproximadamente 2 veces más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y aproximadamente 4 veces más alta en los sujetos con insuficiencia grave que en los sujetos con una función hepática normal. La semivida media de cinacalcet se alarga un 33% y 70% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente. La unión de cinacalcet a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática. Puesto que las dosis son ajustadas individualmente para cada sujeto en función de parámetros de seguridad y eficacia, no se

precisa ningún ajuste adicional de la dosis para los sujetos con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Sexo: El aclaramiento de cinacalcet puede ser menor en mujeres que en hombres. Debido a que el ajuste de dosis se realiza individualmente para cada paciente, no es necesario un ajuste de dosis según el sexo.

Niños y adolescentes: La farmacocinética de cinacalcet no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años.

Fumadores: El aclaramiento de cinacalcet es mayor en fumadores que en no fumadores, probablemente debido a la inducción del metabolismo mediado por CYP1A2. En el caso de que un paciente empiece o deje de fumar, los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden cambiar y puede ser necesario un ajuste de dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Cinacalcet no tuvo efectos teratógenos en conejos al administrarse a una dosis de 4 veces la dosis máxima para humanos -calculada a partir del AUC- para el HPT secundario (180 mg al día). La dosis no teratógena en ratas fue 4,4 veces la dosis máxima -calculada a partir del AUC- para el HPT secundario. No hubo efectos sobre la fertilidad en machos o hembras expuestos a una dosis máxima que correspondería a 4 veces la dosis máxima en humanos (180 mg/día) - el margen de seguridad en la pequeña población de pacientes que recibieron una dosis clínica máxima de 360 mg al día, sería aproximadamente la mitad de los márgenes arriba indicados-.

En ratas gestantes, hubo ligeros descensos del peso corporal y consumo de alimento a la dosis máxima. Se observaron disminuciones del peso fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres. Se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

Cinacalcet no mostró potencial genotóxico o cancerígeno alguno. Los márgenes de seguridad derivados de los estudios toxicológicos son estrechos debido a la hipocalcemia limitante de la dosis observada en los modelos animales. Se observaron cataratas y opacidad del cristalino en el estudio de toxicología a dosis repetidas con roedores y en los estudios de carcinogenicidad, no siendo así en los estudios en perros y monos o en ensayos clínicos en los que se monitorizó la formación de cataratas. Se sabe que la formación de cataratas ocurre en roedores como consecuencia de la hipocalcemia.

En estudios *in vitro* en las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de CI_{50} para el transportador de serotonina y para el canal K_{ATP} , 7 y 12 veces superiores respectivamente que la CE_{50} para el receptor sensible al calcio. La relevancia clínica de este hecho se desconoce aunque no se puede descartar completamente la posibilidad de que cinacalcet actúe a nivel de estos receptores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Povidona
Crospovidona
Estearato de magnesio
Sílice anhídrica coloidal

Cubierta del comprimido

Cera de Carnauba	
Opadry II verde:	(Lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetato de glicerol, FD&C Blue (E132), óxido de hierro amarillo (E172))
Opadry transparente:	(Hipromelosa, macrogol)
Opacode Black, tinta de marcar:	(Shellac glaze (goma laca), óxido de hierro negro (E172))

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blister: 4 años.

Frasco: 4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de Aclar/PVC/PVAc/Aluminio que contiene 14 comprimidos. Tamaños de envase de 1 blister (14 comprimidos), 2 blisters (28 comprimidos), 6 blisters (84 comprimidos) por caja.

Frasco de Polietileno de Alta Densidad (HDPE) con desecante y relleno de poliéster y un tapón de polipropileno a prueba de niños y sello de inducción, acondicionado en una caja. Cada frasco contiene 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/001-003

EU/1/04/293/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22 Octubre 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 60 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 60 mg de cinacalcet (como hidrocloreuro).

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

60 mg: comprimidos recubiertos con película, de color verde claro y ovalados, marcados con "AMGEN" en una cara y "60" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis.

Parareg puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico, que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda (ver la sección 5.1).

Reducción de la hipercalcemia en pacientes con:

- carcinoma de paratiroides.
- hiperparatiroidismo primario para los que según sus niveles de calcio sérico estaría indicada la paratiroidectomía (según las principales guías de tratamiento), pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

4.2 Posología y forma de administración

Administración oral. Se recomienda tomar Parareg con la comida o poco después de comer, ya que los estudios realizados han demostrado que la biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se toma con alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos deben ingerirse enteros y sin fraccionar.

Insuficiencia hepática

No es necesario modificar la dosis inicial. Parareg debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave y debe controlarse estrechamente al paciente durante la etapa de ajuste de dosis y durante el tratamiento (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Hiperparatiroidismo secundario

Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La dosis de partida recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día. La dosis de Parareg debe ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día para lograr una concentración de hormona paratiroidea (PTH) de 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) en la determinación de PTH intacta (iPTH) en pacientes dializados. Los niveles de PTH se han de evaluar

por lo menos 12 horas después de la dosis de Parareg. Deben consultarse las pautas terapéuticas actualmente vigentes.

La PTH debe determinarse de 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis de Parareg. Durante el tratamiento de mantenimiento debe determinarse la PTH aproximadamente cada 1-3 meses. Puede utilizarse la iPTH o la PTH biointacta (biPTH) para medir las concentraciones de PTH; el tratamiento con Parareg no modifica la relación entre iPTH y biPTH.

La información respecto al perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de cinacalcet se facilita en la sección 5.1.

Debe determinarse el calcio sérico con frecuencia durante la titulación de la dosis y durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o a un ajuste de la dosis. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse, aproximadamente, cada mes. Si las concentraciones séricas de calcio disminuyen por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad, deben tomarse medidas apropiadas (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con quelantes del fósforo, análogos de vitamina D o ambos debe ajustarse según proceda.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La dosis de partida recomendada de Parareg para adultos es 30 mg dos veces al día. La dosis de Parareg debe ajustarse cada 2-4 semanas, pasando por dosis secuenciales de 30 mg dos veces al día, 60 mg dos veces al día, 90 mg dos veces al día y 90 mg tres o cuatro veces al día, según se necesite para reducir la concentración de calcio sérico hasta el límite superior de normalidad o por debajo de éste. La dosis máxima usada en ensayos clínicos fue de 90 mg cuatro veces al día.

El calcio sérico debe determinarse durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de Parareg. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse cada 2-3 meses. Después del ajuste hasta la dosis máxima de Parareg, se determinarán periódicamente los niveles de calcio sérico; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes, se considerará la interrupción del tratamiento con Parareg (ver sección 5.1).

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

En tres estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, el 5% de los pacientes tanto en el grupo tratado con Parareg como en el grupo tratado con placebo refirieron antecedentes de convulsiones al inicio del estudio. En estos estudios, se observaron convulsiones en el 1,4% de los pacientes tratados con Parareg y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Aunque la razón de esta diferencia en la frecuencia de aparición de convulsiones no está clara, se ha observado que el umbral de convulsiones disminuye con reducciones significativas de las concentraciones séricas de calcio.

Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

Durante la monitorización de seguridad post-comercialización, se han notificado casos aislados e idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con la función cardiaca deteriorada, en los que no ha podido ser completamente excluido una relación causal con cinacalcet. Estos efectos pueden estar mediados por disminuciones de los niveles de calcio sérico. Los datos procedentes de los ensayos clínicos, han mostrado que la hipotensión se presentó en un 7% de los pacientes en tratamiento con cinacalcet, en un 12% de los pacientes tratados con placebo y que la insuficiencia cardiaca ocurrió en un 2% de los pacientes que recibieron cinacalcet o placebo.

Calcio sérico

No debe iniciarse el tratamiento con Parareg en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad. Puesto que cinacalcet reduce el calcio sérico, los pacientes deben someterse a una monitorización estrecha para detectar la aparición de hipocalcemia (ver sección 4.2). En pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis a los que se administró Parareg, los valores de calcio sérico fueron inferiores a 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) en el 4% de los pacientes. En caso de producirse hipocalcemia, pueden utilizarse quelantes del fósforo que contengan calcio, análogos de vitamina D y/o ajustes de las concentraciones de calcio en el líquido dializante para subir el calcio sérico. Si persiste la hipocalcemia, habrá que reducir la dosis o interrumpir la administración de Parareg. Las manifestaciones potenciales de hipocalcemia pueden incluir parestesias, mialgias, calambres, tetania y convulsiones.

Cinacalcet no está indicado en pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis. Los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes con insuficiencia renal crónica que no están en diálisis, en tratamiento con cinacalcet, tienen un riesgo mayor de hipocalcemia (niveles de calcio sérico < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) comparado con los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con cinacalcet en diálisis, lo que puede deberse a concentraciones de calcio basales inferiores y/o a la presencia de función renal residual.

General

Puede desarrollarse enfermedad ósea adinámica si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos por debajo de aproximadamente 1,5 veces el límite superior de la normalidad al determinarse con el método de la iPTH. Si los niveles de PTH disminuyen por debajo del intervalo recomendado en pacientes tratados con Parareg, debe reducirse la dosis de Parareg, de análogos de vitamina D o de ambos o interrumpirse el tratamiento.

Niveles de testosterona

Los niveles de testosterona muchas veces están por debajo del intervalo de normalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica. En un ensayo clínico de pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, los niveles de testosterona libre disminuyeron una mediana del 31,3% en los pacientes tratados con Parareg y un 16,3% en los pacientes tratados con placebo después de 6 meses de tratamiento. No se observó ninguna reducción adicional en las concentraciones de testosterona libre y total en los pacientes tratados con Parareg en la fase de extensión abierta de este ensayo, durante un periodo de 3 años. Se desconoce la importancia clínica de estas reducciones de la testosterona sérica.

Insuficiencia hepática

Debido a la posibilidad de que los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (clasificación de Child-Pugh) presenten concentraciones plasmáticas de cinacalcet entre 2 y 4 veces más altas, en estos pacientes Parareg debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.2 y 5.2).

Interacciones

Parareg debe administrarse con precaución cuando se usa de forma concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y de CYP1A2 o de ambos. Puede ser necesario ajustar la dosis de Parareg (ver sección 4.5).

Parareg debe administrarse con precaución cuando se usa con medicamentos con margen terapéutico estrecho que requieran ajuste individual de la dosis y se metabolizan predominantemente por el CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes (ver sección 4.5).

Los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden ser inferiores en pacientes fumadores debido a la inducción del metabolismo mediado por el CYP1A2. Pueden ser necesarios ajustes de dosis si el paciente empieza o deja de fumar durante el tratamiento con cinacalcet (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre cinacalcet

Cinacalcet se metaboliza en parte por la enzima CYP3A4. La administración concomitante con 200 mg dos veces al día de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, provocó un aumento de aproximadamente 2 veces la concentración de cinacalcet. Puede ser necesario ajustar la dosis de Parareg si un paciente tratado con Parareg empieza o interrumpe un tratamiento con un inhibidor potente (p.ej. ketoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) o inductor (p.ej. rifampicina) potente de esta enzima (ver sección 4.4).

Existen datos in vitro que indican que cinacalcet se metaboliza parcialmente por el citocromo CYP1A2. Fumar induce el CYP1A2; se ha observado que el aclaramiento de cinacalcet era de un 36-38% más alto en fumadores que en no fumadores. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores del CYP1A2 (p.ej. fluvoxamina, ciprofloxacino) sobre los niveles plasmáticos de cinacalcet. Pueden ser necesarios ajustes de dosis si un paciente empieza o deja de fumar o en el caso de inicio o interrupción de tratamientos concomitantes con inhibidores potentes del CYP1A2.

Carbonato cálcico: La administración concomitante de carbonato de calcio (dosis única de 1500 mg) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Sevelámero: La administración concomitante de sevelámero (2400 mg tres veces al día) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Pantoprazol: La administración concomitante de pantoprazol (80 mg diarios) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Efecto de cinacalcet sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la enzima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet es un inhibidor potente de la CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes cuando se administra Parareg con sustancias, metabolizadas de forma predominante por la CYP2D6, de margen terapéutico estrecho y que requieran ajuste individual de la dosis (p.ej., flecainida, propafenona, metoprolol suministrado en insuficiencia cardíaca, desipramina, nortriptilina, clomipramina) (ver sección 4.4).

Desipramina: La administración concomitante de 90 mg de cinacalcet una vez al día con 50 mg de desipramina, antidepresivo tricíclico metabolizado principalmente por la CYP2D6, incrementó significativamente la exposición a desipramina 3,6 veces (90% IC 3,0, 4,4) en metabolizadores rápidos para la CYP2D6.

Warfarina: Dosis orales múltiples de cinacalcet no modificaron la farmacocinética ni la farmacodinámica (medida por el tiempo de protrombina y el factor VII de coagulación) de la warfarina.

La falta de efecto de cinacalcet sobre la farmacocinética de R- y S-warfarina y la ausencia de autoinducción tras dosis múltiples en pacientes indican que cinacalcet no es un inductor de CYP3A4, CYP1A2 ni CYP2C9 en humanos.

La administración concomitante de cinacalcet (90 mg) y midazolam (sustrato de los citocromos CYP3A4 y CYP3A5) por vía oral (2 mg), no produjo una variación en la farmacocinética de midazolam. Estos datos sugieren que cinacalcet no altera la farmacocinética de los productos metabolizados por los citocromos CYP3A4 y CYP3A5, tales como ciertos inmunosupresores entre los que se incluyen ciclosporina y tacrolimus.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo postnatal. En estudios realizados con ratas y conejos gestantes no se han observado toxicidades embrionarias ni fetales a excepción de una disminución en el peso fetal de las ratas a dosis asociadas con toxicidad en las madres (ver sección 5.3). Parareg debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si cinacalcet se excreta en la leche materna. Cinacalcet se excreta en la leche de ratas lactantes con una relación leche/plasma elevada. Después de una valoración detenida de la relación beneficio/riesgo, habrá que decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento con Parareg.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Hiperparatiroidismo secundario

Los datos presentados a partir de estudios controlados incluyen 656 pacientes tratados con Parareg y 470 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 6 meses. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron náuseas (que se manifestaron en el 31% de los pacientes tratados con Parareg y en el 19% de los pacientes tratados con placebo) y vómitos (que se manifestaron en el 27% de los pacientes tratados con Parareg y en el 15% de los pacientes tratados con placebo). Las náuseas y vómitos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter transitorio en la mayoría de pacientes. La interrupción del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas fue principalmente debida a las náuseas (1% placebo; 5% cinacalcet) y los vómitos (<1% placebo; 4% cinacalcet).

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados como, por lo menos, posiblemente atribuibles al tratamiento con cinacalcet, basándose en la valoración de la mejor evidencia de causalidad, observadas y comunicadas con mayor frecuencia que con el placebo en ensayos clínicos doble ciego, se detallan a continuación según el siguiente convenio: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, <1/100); raras (> 1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: mareo, parestesia

Poco frecuente: convulsiones

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos

Poco frecuente: dispepsia, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: astenia

Exploraciones complementarias

Frecuente: hipocalcemia (ver sección 4.4), testosterona disminuida en sangre (ver sección 4.4).

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

El perfil de seguridad de Parareg en estas poblaciones de pacientes generalmente concuerda con el observado en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en estas poblaciones de pacientes fueron náuseas y vómitos.

Experiencia post-comercialización:

Durante la monitorización de seguridad post-comercialización, se han notificado casos aislados e idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, en pacientes en tratamiento con cinacalcet con insuficiencia cardíaca ya existente.

4.9 Sobredosis

Se han administrado a pacientes dializados dosis de hasta 300 mg una vez al día sin síntomas de sobredosis.

La sobredosis de Parareg puede provocar hipocalcemia. En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a vigilancia para detectar los signos y síntomas de hipocalcemia, para la cual está indicado un tratamiento sintomático y de apoyo. Puesto que cinacalcet presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no es un tratamiento eficaz para la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiparatiroides. Código ATC: H05BX01.

Mecanismo de acción

El receptor sensible al calcio en la superficie de la célula principal de la paratiroides es el principal regulador de la secreción de PTH. Cinacalcet es un medicamento calcimimético que reduce directamente las concentraciones de PTH al incrementar la sensibilidad de este receptor al calcio

extracelular. La reducción de la PTH se asocia a un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio.

Las reducciones de las concentraciones de PTH se correlacionan con la concentración de cinacalcet. Poco después de la administración de la dosis, la PTH empieza a bajar hasta alcanzar su nivel mínimo entre 2 y 6 horas después de la administración de la dosis, lo que corresponde a la C_{max} de cinacalcet. A partir de entonces, a medida que los niveles de cinacalcet empiezan a bajar, las concentraciones de PTH aumentan hasta 12 horas después de la dosis y posteriormente la supresión de PTH se mantiene más o menos constante hasta el final del intervalo de dosificación de una vez al día. Las concentraciones de PTH en los ensayos clínicos de Parareg se midieron al final del intervalo de dosis.

Una vez alcanzado el estado de equilibrio, las concentraciones séricas de calcio permanecen constantes a lo largo del intervalo de dosis.

Hiperparatiroidismo secundario

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de 6 meses de duración en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y HPT secundario no controlado (n=1136). Las características demográficas y basales fueron representativas de la población de pacientes dializados con HPT secundario. Las concentraciones basales medias de iPTH de los 3 estudios fueron de 733 y 683 pg/ml (77,8 y 72,4 pmol/l) para los grupos tratados con cinacalcet y placebo, respectivamente. El 66% de los pacientes recibía análogos de vitamina D en el momento de entrar en el estudio y > 90% recibía quelantes del fósforo. Se observaron reducciones significativas de la iPTH, producto calcio-fósforo (Ca x P), calcio y fósforo en suero en los pacientes tratados con cinacalcet al comparar con los pacientes tratados con placebo que recibieron los cuidados habituales; los resultados fueron concordantes entre los 3 estudios. En cada uno de los estudios, el objetivo primario (proporción de pacientes con una iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) se alcanzó en el 41%, 46% y 35% de los pacientes tratados con cinacalcet, y del 4%, 7% y 6% en los pacientes tratados con placebo. Aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con cinacalcet logró una reducción $\geq 30\%$ de los niveles de iPTH y este efecto se observó en todo el espectro de niveles basales de iPTH. Las reducciones medias en Ca x P, calcio y fósforo sérico fueron del 14%, 7% y 8% respectivamente.

Las reducciones de iPTH y Ca x P se mantuvieron durante períodos de tratamiento de hasta 12 meses. Cinacalcet disminuyó los niveles de iPTH y Ca x P, calcio y fósforo, independientemente del nivel basal de iPTH o Ca x P, modalidad de diálisis (diálisis peritoneal o hemodiálisis), duración de la diálisis y administración o no de análogos de vitamina D.

Las reducciones de PTH se asociaron a reducciones no significativas de marcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del hueso, N-telopéptido, recambio óseo y fibrosis ósea). En análisis *post-hoc* de datos agrupados de estudios clínicos de 6 y 12 meses de duración, las estimaciones de Kaplan-Meier de fractura ósea y paratiroidectomía fueron menores en el grupo tratado con cinacalcet que en el grupo control.

Los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal crónica y HPT secundario no sometidos a diálisis, indican que cinacalcet reduce los niveles de PTH de forma similar que en los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y HPT. Sin embargo, en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal en prediálisis no se ha establecido la eficacia, seguridad, dosis óptima y los objetivos del tratamiento. Estos ensayos muestran que los pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis, en tratamiento con cinacalcet, presentan un riesgo mayor de sufrir hipocalcemia que los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, lo que puede deberse a concentraciones basales inferiores de calcio y/o a la presencia de función renal residual.

Carcinoma paratiroideo e hiperparatiroidismo primario

En un ensayo clave, 46 pacientes (29 con carcinoma de paratiroides y 17 con hiperparatiroidismo primario) en los que la paratiroidectomía había fracasado o estaba contraindicada, recibieron cinacalcet durante un máximo de 3 años (328 días de media en pacientes con carcinoma de

paratiroides y 347 días en pacientes con hiperparatiroidismo primario). Cinacalcet se administró a dosis entre 30 mg dos veces al día y 90 mg cuatro veces al día. La variable principal del ensayo era la reducción del calcio sérico de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). En pacientes con carcinoma paratiroideo, los valores medios de calcio sérico disminuyeron de 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l), mientras que en los pacientes con hiperparatiroidismo primario los valores de calcio sérico disminuyeron de 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l). Dieciocho de 29 pacientes (62%) con carcinoma paratiroideo y 15 de 17 pacientes (88%) con hiperparatiroidismo primario lograron una reducción del calcio sérico de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Parareg, la concentración plasmática máxima de cinacalcet se alcanza aproximadamente a las 2-6 horas.

Basándose en estudios comparativos, la biodisponibilidad absoluta de cinacalcet en sujetos en ayunas se estimó entre el 20-25%. La administración de Parareg con alimentos aumenta la biodisponibilidad de cinacalcet en un 50-80%. Los incrementos de la concentración plasmática de cinacalcet son similares, independientemente del contenido graso de la comida.

Después de su absorción, las concentraciones de cinacalcet disminuyen según un patrón bifásico, con una semivida inicial de unas 6 horas y una semivida terminal de 30-40 horas. Se alcanzan concentraciones en estado de equilibrio del fármaco al cabo de 7 días con una acumulación mínima. El AUC y la C_{max} de cinacalcet aumentan de forma aproximadamente lineal en el intervalo de dosis de 30 a 180 mg una vez al día. A dosis superiores a 200 mg, se produce una saturación de la absorción, probablemente debido a una mala solubilidad. La farmacocinética de cinacalcet no experimenta cambios con el tiempo. El volumen de distribución es alto (aproximadamente 1000 litros), lo que indica una distribución extensa. Cinacalcet se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 97% y su distribución en los hematíes es mínima.

Cinacalcet se metaboliza por múltiples enzimas, principalmente CYP3A4 y CYP1A2 (la contribución de CYP1A2 no ha sido caracterizada clínicamente). Los principales metabolitos circulantes son inactivos.

Basándose en datos *in vitro*, cinacalcet es un inhibidor potente de CYP2D6, pero no es un inhibidor de otras enzimas CYP a las concentraciones alcanzadas clínicamente, incluyendo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 ni un inductor de CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

Después de la administración de una dosis radiomarcada de 75 mg a voluntarios sanos, cinacalcet fue metabolizado rápidamente y enérgicamente mediante oxidación seguida de conjugación. La excreción renal de los metabolitos constituyó la principal vía de eliminación de la radiactividad. Aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en la orina y el 15% en las heces.

Pacientes de edad avanzada: No hay diferencias clínicamente relevantes debidas a la edad en la farmacocinética de cinacalcet.

Insuficiencia renal: El perfil farmacocinético de cinacalcet en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal es comparable al de voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve no afectó sustancialmente a la farmacocinética de cinacalcet. El AUC media de cinacalcet fue aproximadamente 2 veces más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y aproximadamente 4 veces más alta en los sujetos con insuficiencia hepática grave que en los sujetos con una función hepática normal. La semivida media de cinacalcet se alarga un 33% y 70% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente. La unión de cinacalcet a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática. Puesto que las dosis son ajustadas individualmente para cada sujeto en función de parámetros de seguridad y eficacia, no se

precisa ningún ajuste adicional de la dosis para los sujetos con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Sexo: El aclaramiento de cinacalcet puede ser menor en mujeres que en hombres. Debido a que el ajuste de dosis se realiza individualmente para cada paciente, no es necesario un ajuste de dosis según el sexo.

Niños y adolescentes: La farmacocinética de cinacalcet no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años.

Fumadores: El aclaramiento de cinacalcet es mayor en fumadores que en no fumadores, probablemente debido a la inducción del metabolismo mediado por CYP1A2. En el caso de que un paciente empiece o deje de fumar, los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden cambiar y puede ser necesario un ajuste de dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Cinacalcet no tuvo efectos teratogénicos en conejos al administrarse a una dosis de 4 veces la dosis máxima para humanos -calculada a partir del AUC- para el HPT secundario (180 mg al día). La dosis no teratogénica en ratas fue 4,4 veces la dosis máxima -calculada a partir del AUC- para el HPT secundario. No hubo efectos sobre la fertilidad en machos o hembras expuestos a una dosis máxima que correspondería a 4 veces la dosis máxima en humanos (180 mg/día) - el margen de seguridad en la pequeña población de pacientes que recibieron una dosis clínica máxima de 360 mg al día, sería aproximadamente la mitad de los márgenes arriba indicados-.

En ratas gestantes, hubo ligeros descensos del peso corporal y consumo de alimento a la dosis máxima. Se observaron disminuciones del peso fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres. Se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

Cinacalcet no mostró potencial genotóxico o cancerígeno alguno. Los márgenes de seguridad derivados de los estudios toxicológicos son estrechos debido a la hipocalcemia limitante de la dosis observada en los modelos animales. Se observaron cataratas y opacidad del cristalino en el estudio de toxicología a dosis repetidas con roedores y en los estudios de carcinogenicidad, no siendo así en los estudios en perros y monos o en ensayos clínicos en los que se monitorizó la formación de cataratas. Se sabe que la formación de cataratas ocurre en roedores como consecuencia de la hipocalcemia.

En estudios *in vitro* en las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de CI_{50} para el transportador de serotonina y para el canal K_{ATP} , 7 y 12 veces superiores respectivamente que la CE_{50} para el receptor sensible al calcio. La relevancia clínica de este hecho se desconoce aunque no se puede descartar completamente la posibilidad de que cinacalcet actúe a nivel de estos receptores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Povidona
Crospovidona
Estearato de magnesio
Sílice anhídrica coloidal

Cubierta del comprimido

Cera de Carnauba	
Opadry II verde:	(Lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetato de glicerol, FD&C Blue (E132), óxido de hierro amarillo (E172))
Opadry transparente:	(Hipromelosa, macrogol)
Opacode Black, tinta de marcar:	(Shellac glaze (goma laca), óxido de hierro negro (E172))

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blister: 4 años.

Frasco: 4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de Aclar/PVC/PVAc/Aluminio que contiene 14 comprimidos. Tamaños de envase de 1 blister (14 comprimidos), 2 blisters (28 comprimidos), 6 blisters (84 comprimidos) por caja.

Frasco de Polietileno de Alta Densidad (HDPE) con desecante y relleno de poliéster y un tapón de polipropileno a prueba de niños y sello de inducción, acondicionado en una caja. Cada frasco contiene 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/005-007

EU/1/04/293/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22 Octubre 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 90 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 90 mg de cinacalcet (como hidrocloreuro).

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubierto con película (comprimido).

90 mg: comprimidos recubiertos con película, de color verde claro y ovalados, marcados con "AMGEN" en una cara y "90" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis.

Parareg puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico, que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda (ver la sección 5.1).

Reducción de la hipercalcemia en pacientes con:

- carcinoma de paratiroides.
- hiperparatiroidismo primario, para los que según sus niveles de calcio sérico estaría indicada la paratiroidectomía (según las principales guías de tratamiento), pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

4.2 Posología y forma de administración

Administración oral. Se recomienda tomar Parareg con la comida o poco después de comer, ya que los estudios realizados han demostrado que la biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se toma con alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos deben ingerirse enteros y sin fraccionar.

Insuficiencia hepática

No es necesario modificar la dosis inicial. Parareg debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave y debe controlarse estrechamente al paciente durante la etapa de ajuste de dosis y durante el tratamiento (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Hiperparatiroidismo secundario

Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La dosis de partida recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día. La dosis de Parareg debe ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día para lograr una concentración de hormona paratiroidea (PTH) de 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) en la

determinación de PTH intacta (iPTH) en pacientes dializados. Los niveles de PTH se han de evaluar por lo menos 12 horas después de la dosis de Parareg. Deben consultarse las pautas terapéuticas actualmente vigentes.

La PTH debe determinarse de 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis de Parareg. Durante el tratamiento de mantenimiento debe determinarse la PTH aproximadamente cada 1-3 meses. Puede utilizarse la iPTH o la PTH biointacta (biPTH) para medir las concentraciones de PTH; el tratamiento con Parareg no modifica la relación entre iPTH y biPTH.

La información respecto al perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de cinacalcet se facilita en la sección 5.1.

Debe determinarse el calcio sérico con frecuencia durante la titulación de la dosis y durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o a un ajuste de la dosis. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse, aproximadamente, cada mes. Si las concentraciones séricas de calcio disminuyen por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad, deben tomarse medidas apropiadas (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con quelantes del fósforo, análogos de vitamina D o ambos debe ajustarse según proceda.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

Adultos y pacientes de edad avanzada (> 65 años)

La dosis de partida recomendada de Parareg para adultos es 30 mg dos veces al día. La dosis de Parareg debe ajustarse cada 2-4 semanas, pasando por dosis secuenciales de 30 mg dos veces al día, 60 mg dos veces al día, 90 mg dos veces al día y 90 mg tres o cuatro veces al día, según se necesite para reducir la concentración de calcio sérico hasta el límite superior de normalidad o por debajo de éste. La dosis máxima usada en ensayos clínicos fue de 90 mg cuatro veces al día.

El calcio sérico debe determinarse durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de Parareg. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el calcio sérico debe determinarse cada 2-3 meses. Después del ajuste hasta la dosis máxima de Parareg, se determinarán periódicamente los niveles de calcio sérico; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes, se considerará la interrupción del tratamiento con Parareg (ver sección 5.1).

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

En tres estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, el 5% de los pacientes tanto en el grupo tratado con Parareg como en el grupo tratado con placebo refirieron antecedentes de convulsiones al inicio del estudio. En estos estudios, se observaron convulsiones en el 1,4% de los pacientes tratados con Parareg y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Aunque la razón de esta diferencia en la frecuencia de aparición de convulsiones no está clara, se ha observado que el

umbral de convulsiones disminuye con reducciones significativas de las concentraciones séricas de calcio.

Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

Durante la monitorización de seguridad post-comercialización, se han notificado casos aislados e idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con la función cardiaca deteriorada, en los que no ha podido ser completamente excluido una relación causal con cinacalcet. Estos efectos pueden estar mediados por disminuciones de los niveles de calcio sérico. Los datos procedentes de los ensayos clínicos, han mostrado que la hipotensión se presentó en un 7% de los pacientes en tratamiento con cinacalcet, en un 12% de los pacientes tratados con placebo y que la insuficiencia cardiaca ocurrió en un 2% de los pacientes que recibieron cinacalcet o placebo.

Calcio sérico

No debe iniciarse el tratamiento con Parareg en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad. Puesto que cinacalcet reduce el calcio sérico, los pacientes deben someterse a una monitorización estrecha para detectar la aparición de hipocalcemia (ver sección 4.2). En pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis a los que se administró Parareg, los valores de calcio sérico fueron inferiores a 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) en el 4% de los pacientes. En caso de producirse hipocalcemia, pueden utilizarse quelantes del fósforo que contengan calcio, análogos de vitamina D y/o ajustes de las concentraciones de calcio en el líquido dializante para subir el calcio sérico. Si persiste la hipocalcemia, habrá que reducir la dosis o interrumpir la administración de Parareg. Las manifestaciones potenciales de hipocalcemia pueden incluir parestesias, mialgias, calambres tetánicos y convulsiones.

Cinacalcet no está indicado en pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis. Los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes con insuficiencia renal crónica que no están en diálisis, en tratamiento con cinacalcet, tienen un riesgo mayor de hipocalcemia (niveles de calcio sérico < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) comparado con los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con cinacalcet en diálisis, lo que puede deberse a concentraciones de calcio basales inferiores y/o a la presencia de función renal residual.

General

Puede desarrollarse enfermedad ósea adinámica si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos por debajo de aproximadamente 1,5 veces el límite superior de la normalidad al determinarse con el método de la iPTH. Si los niveles de PTH disminuyen por debajo del intervalo recomendado en pacientes tratados con Parareg, debe reducirse la dosis de Parareg, de análogos de vitamina D o de ambos o interrumpirse el tratamiento.

Niveles de testosterona

Los niveles de testosterona muchas veces están por debajo del intervalo de normalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica. En un ensayo clínico de pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, los niveles de testosterona libre disminuyeron una mediana del 31,3% en los pacientes tratados con Parareg y un 16,3% en los pacientes tratados con placebo después de 6 meses de tratamiento. No se observó ninguna reducción adicional en las concentraciones de testosterona libre y total en los pacientes tratados con Parareg en la fase de extensión abierta de este ensayo, durante un periodo de 3 años. Se desconoce la importancia clínica de estas reducciones de la testosterona sérica.

Insuficiencia hepática

Debido a la posibilidad de que los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (clasificación de Child-Pugh) presenten concentraciones plasmáticas de cinacalcet entre 2 y 4 veces más altas, en estos pacientes Parareg debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento (ver sección 4.2 y 5.2).

Interacciones

Parareg debe administrarse con precaución cuando se usa de forma concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y de CYP1A2 o de ambos. Puede ser necesario ajustar la dosis de Parareg (ver sección 4.5).

Parareg debe administrarse con precaución cuando se usa con medicamentos con margen terapéutico estrecho que requieran ajuste individual de la dosis y se metabolicen predominantemente por el CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes (ver sección 4.5).

Los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden ser inferiores en pacientes fumadores debido a la inducción del metabolismo mediado por el CYP1A2. Pueden ser necesarios ajustes de dosis si el paciente empieza o deja de fumar durante el tratamiento con cinacalcet (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre cinacalcet

Cinacalcet se metaboliza en parte por la enzima CYP3A4. La administración concomitante con 200 mg dos veces al día de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, provocó un aumento de aproximadamente 2 veces la concentración de cinacalcet. Puede ser necesario ajustar la dosis de Parareg si un paciente tratado con Parareg empieza o interrumpe un tratamiento con un inhibidor potente (p.ej. ketoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) o inductor (p.ej. rifampicina) potente de esta enzima (ver sección 4.4).

Existen datos in vitro que indican que cinacalcet se metaboliza parcialmente por el citocromo CYP1A2. Fumar induce el CYP1A2; se ha observado que el aclaramiento de cinacalcet era de un 36-38% más alto en fumadores que en no fumadores. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores del CYP1A2 (p.ej. fluvoxamina, ciprofloxacino) sobre los niveles plasmáticos de cinacalcet. Pueden ser necesarios ajustes de dosis si un paciente empieza o deja de fumar o en el caso de inicio o interrupción de tratamientos concomitantes con inhibidores potentes del CYP1A2.

Carbonato cálcico: La administración concomitante de carbonato de calcio (dosis única de 1500 mg) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Sevelámero: La administración concomitante de sevelámero (2400 mg tres veces al día) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Pantoprazol: La administración concomitante de pantoprazol (80 mg diarios) no modificó la farmacocinética de cinacalcet.

Efecto de cinacalcet sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la enzima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet es un inhibidor potente de la CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes cuando se administra Parareg con sustancias, metabolizadas de forma predominante por la CYP2D6, de margen terapéutico estrecho y que requieran ajuste individual de la dosis (p.ej., flecainida, propafenona, metoprolol suministrado en insuficiencia cardiaca, desipramina, nortriptilina, clomipramina) (ver sección 4.4).

Desipramina: La administración concomitante de 90 mg de cinacalcet una vez al día con 50 mg de desipramina, antidepresivo tricíclico metabolizado principalmente por la CYP2D6, incrementó significativamente la exposición a desipramina 3,6 veces (90% IC 3,0, 4,4) en metabolizadores rápidos para la CYP2D6.

Warfarina: Dosis orales múltiples de cinacalcet no modificaron la farmacocinética ni la farmacodinámica (medida por el tiempo de protrombina y el factor VII de coagulación) de la warfarina.

La falta de efecto de cinacalcet sobre la farmacocinética de R- y S-warfarina y la ausencia de autoinducción tras dosis múltiples en pacientes indican que cinacalcet no es un inductor de CYP3A4, CYP1A2 ni CYP2C9 en humanos.

La administración concomitante de cinacalcet (90 mg) y midazolam (sustrato de los citocromos CYP3A4 y CYP3A5) por vía oral (2 mg), no produjo una variación en la farmacocinética de midazolam. Estos datos sugieren que cinacalcet no altera la farmacocinética de los productos metabolizados por los citocromos CYP3A4 y CYP3A5, tales como ciertos inmunosupresores entre los que se incluyen ciclosporina y tacrolimus.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo postnatal. En estudios realizados con ratas y conejos gestantes no se han observado toxicidades embrionarias ni fetales a excepción de una disminución en el peso fetal de las ratas a dosis asociadas con toxicidad en las madres (ver sección 5.3). Parareg debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si cinacalcet se excreta en la leche materna. Cinacalcet se excreta en la leche de ratas lactantes con una relación leche/plasma elevada. Después de una valoración detenida de la relación beneficio/riesgo, habrá que decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento con Parareg.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Hiperparatiroidismo secundario

Los datos presentados a partir de estudios controlados incluyen 656 pacientes tratados con Parareg y 470 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 6 meses. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron náuseas (que se manifestaron en el 31% de los pacientes tratados con Parareg y en el 19% de los pacientes tratados con placebo) y vómitos (que se manifestaron en el 27% de los pacientes tratados con Parareg y en el 15% de los pacientes tratados con placebo). Las náuseas y vómitos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter transitorio en la mayoría de pacientes. La interrupción del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas fue principalmente debida a las náuseas (1% placebo; 5% cinacalcet) y los vómitos (<1% placebo; 4% cinacalcet).

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados como, por lo menos, posiblemente atribuibles al tratamiento con cinacalcet, basándose en la valoración de la mejor evidencia de causalidad, observadas y comunicadas con mayor frecuencia que con el placebo en ensayos clínicos doble ciego, se detallan a continuación según el siguiente convenio: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, <1/100); raras (> 1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: mareo, parestesia

Poco frecuente: convulsiones

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos

Poco frecuente: dispepsia, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: astenia

Exploraciones complementarias

Frecuente: hipocalcemia (ver sección 4.4), testosterona disminuida en sangre (ver sección 4.4).

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

El perfil de seguridad de Parareg en estas poblaciones de pacientes generalmente concuerda con el observado en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en estas poblaciones de pacientes fueron náuseas y vómitos.

Experiencia post-comercialización:

Durante la monitorización de seguridad post-comercialización, se han notificado casos aislados e idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, en pacientes en tratamiento con cinacalcet con insuficiencia cardíaca ya existente.

4.9 Sobredosis

Se han administrado a pacientes dializados dosis de hasta 300 mg una vez al día sin síntomas de sobredosis.

La sobredosis de Parareg puede provocar hipocalcemia. En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a vigilancia para detectar los signos y síntomas de hipocalcemia, para la cual está indicado un tratamiento sintomático y de apoyo. Puesto que cinacalcet presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no es un tratamiento eficaz para la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiparatiroides. Código ATC: H05BX01.

Mecanismo de acción

El receptor sensible al calcio en la superficie de la célula principal de la paratiroides es el principal regulador de la secreción de PTH. Cinacalcet es un medicamento calcimimético que reduce directamente las concentraciones de PTH al incrementar la sensibilidad de este receptor al calcio

extracelular. La reducción de la PTH se asocia a un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio.

Las reducciones de las concentraciones de PTH se correlacionan con la concentración de cinacalcet. Poco después de la administración de la dosis, la PTH empieza a bajar hasta alcanzar su nivel mínimo entre 2 y 6 horas después de la administración de la dosis, lo que corresponde a la C_{max} de cinacalcet. A partir de entonces, a medida que los niveles de cinacalcet empiezan a bajar, las concentraciones de PTH aumentan hasta 12 horas después de la dosis y posteriormente la supresión de PTH se mantiene más o menos constante hasta el final del intervalo de dosificación de una vez al día. Las concentraciones de PTH en los ensayos clínicos de Parareg se midieron al final del intervalo de dosis.

Una vez alcanzado el estado de equilibrio, las concentraciones séricas de calcio permanecen constantes a lo largo del intervalo de dosis.

Hiperparatiroidismo secundario

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de 6 meses de duración en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y HPT secundario no controlado (n=1136). Las características demográficas y basales fueron representativas de la población de pacientes dializados con HPT secundario. Las concentraciones basales medias de iPTH de los 3 estudios fueron de 733 y 683 pg/ml (77,8 y 72,4 pmol/l) para los grupos tratados con cinacalcet y placebo, respectivamente. El 66% de los pacientes recibía análogos de vitamina D en el momento de entrar en el estudio y > 90% recibía quelantes del fósforo. Se observaron reducciones significativas de la iPTH, producto calcio-fósforo (Ca x P), calcio y fósforo en suero en los pacientes tratados con cinacalcet al comparar con los pacientes tratados con placebo que recibieron los cuidados habituales; los resultados fueron concordantes entre los 3 estudios. En cada uno de los estudios, el objetivo primario (proporción de pacientes con una iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) se alcanzó en el 41%, 46% y 35% de los pacientes tratados con cinacalcet, y del 4%, 7% y 6% en los pacientes tratados con placebo. Aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con cinacalcet logró una reducción $\geq 30\%$ de los niveles de iPTH y este efecto se observó en todo el espectro de niveles basales de iPTH. Las reducciones medias en Ca x P, calcio y fósforo sérico fueron del 14%, 7% y 8% respectivamente.

Las reducciones de iPTH y Ca x P se mantuvieron durante períodos de tratamiento de hasta 12 meses. Cinacalcet disminuyó los niveles de iPTH y Ca x P, calcio y fósforo, independientemente del nivel basal de iPTH o Ca x P, modalidad de diálisis (diálisis peritoneal o hemodiálisis), duración de la diálisis y administración o no de análogos de vitamina D.

Las reducciones de PTH se asociaron a reducciones no significativas de marcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del hueso, N-telopéptido, recambio óseo y fibrosis ósea). En análisis *post-hoc* de datos agrupados de estudios clínicos de 6 y 12 meses de duración, las estimaciones de Kaplan-Meier de fractura ósea y paratiroidectomía fueron menores en el grupo tratado con cinacalcet que en el grupo control.

Los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal crónica y HPT secundario no sometidos a diálisis, indican que cinacalcet reduce los niveles de PTH de forma similar que en los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y HPT. Sin embargo, en el tratamiento de pacientes con fallo renal en prediálisis no se ha establecido la eficacia, seguridad, dosis óptima y los objetivos del tratamiento. Estos ensayos muestran que los pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis, en tratamiento con cinacalcet, presentan un riesgo mayor de sufrir hipocalcemia que los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, lo que puede deberse a concentraciones basales inferiores de calcio y/o a la presencia de función renal residual.

Carcinoma paratiroideo e hiperparatiroidismo primario

En un ensayo clave, 46 pacientes (29 con carcinoma de paratiroides y 17 con hiperparatiroidismo primario) en los que la paratiroidectomía había fracasado o estaba contraindicada, recibieron cinacalcet durante un máximo de 3 años (328 días de media en pacientes con carcinoma de

paratiroides y 347 días en pacientes con hiperparatiroidismo primario). Cinacalcet se administró a dosis entre 30 mg dos veces al día y 90 mg cuatro veces al día. La variable principal del ensayo era la reducción del calcio sérico de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). En pacientes con carcinoma paratiroideo, los valores medios de calcio sérico disminuyeron de 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l), mientras que en los pacientes con hiperparatiroidismo primario los valores de calcio sérico disminuyeron de 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l). Dieciocho de 29 pacientes (62%) con carcinoma paratiroideo y 15 de 17 pacientes (88%) con hiperparatiroidismo primario lograron una reducción del calcio sérico de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Parareg, la concentración plasmática máxima de cinacalcet se alcanza aproximadamente a las 2-6 horas.

Basándose en estudios comparativos, la biodisponibilidad absoluta de cinacalcet en sujetos en ayunas se estimó entre el 20-25%. La administración de Parareg con alimentos aumenta la biodisponibilidad de cinacalcet en un 50-80%. Los incrementos de la concentración plasmática de cinacalcet son similares, independientemente del contenido graso de la comida.

Después de su absorción, las concentraciones de cinacalcet disminuyen según un patrón bifásico, con una semivida inicial de unas 6 horas y una semivida terminal de 30-40 horas. Se alcanzan concentraciones en estado de equilibrio del fármaco al cabo de 7 días con una acumulación mínima. El AUC y la C_{max} de cinacalcet aumentan de forma aproximadamente lineal en el intervalo de dosis de 30 a 180 mg una vez al día. A dosis superiores a 200 mg, se produce una saturación de la absorción, probablemente debido a una mala solubilidad. La farmacocinética de cinacalcet no experimenta cambios con el tiempo. El volumen de distribución es alto (aproximadamente 1000 litros), lo que indica una distribución extensa. Cinacalcet se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 97% y su distribución en los hematíes es mínima.

Cinacalcet se metaboliza por múltiples enzimas, principalmente CYP3A4 y CYP1A2 (la contribución de CYP1A2 no ha sido caracterizada clínicamente). Los principales metabolitos circulantes son inactivos.

Basándose en datos *in vitro*, cinacalcet es un inhibidor potente de CYP2D6, pero no es un inhibidor de otras enzimas CYP a las concentraciones alcanzadas clínicamente, incluyendo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 ni un inductor de CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4.

Después de la administración de una dosis radiomarcada de 75 mg a voluntarios sanos, cinacalcet fue metabolizado rápidamente y enérgicamente mediante oxidación seguida de conjugación. La excreción renal de los metabolitos constituyó la principal vía de eliminación de la radiactividad. Aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en la orina y el 15% en las heces.

Pacientes de edad avanzada: No hay diferencias clínicamente relevantes debidas a la edad en la farmacocinética de cinacalcet.

Insuficiencia renal: El perfil farmacocinético de cinacalcet en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal es comparable al de voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve no afectó sustancialmente a la farmacocinética de cinacalcet. El AUC media de cinacalcet fue aproximadamente 2 veces más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y aproximadamente 4 veces más alta en los sujetos con insuficiencia hepática grave que en los sujetos con una función hepática normal. La semivida media de cinacalcet se alarga un 33% y 70% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente. La unión de cinacalcet a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática. Puesto que las dosis son ajustadas individualmente para cada sujeto en función de parámetros de seguridad y eficacia, no se

precisa ningún ajuste adicional de la dosis para los sujetos con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Sexo: El aclaramiento de cinacalcet puede ser menor en mujeres que en hombres. Debido a que el ajuste de dosis se realiza individualmente para cada paciente, no es necesario un ajuste de dosis según el sexo.

Niños y adolescentes: La farmacocinética de cinacalcet no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años.

Fumadores: El aclaramiento de cinacalcet es mayor en fumadores que en no fumadores, probablemente debido a la inducción del metabolismo mediado por CYP1A2. En el caso de que un paciente empiece o deje de fumar, los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden cambiar y puede ser necesario un ajuste de dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Cinacalcet no tuvo efectos teratogénicos en conejos al administrarse a una dosis de 4 veces la dosis máxima para humanos -calculada a partir del AUC- para el HPT secundario (180 mg al día). La dosis no teratogénica en ratas fue 4,4 veces la dosis máxima -calculada a partir del AUC- para el HPT secundario. No hubo efectos sobre la fertilidad en machos o hembras expuestos a una dosis máxima que correspondería a 4 veces la dosis máxima en humanos (180 mg/día) - el margen de seguridad en la pequeña población de pacientes que recibieron una dosis clínica máxima de 360 mg al día, sería aproximadamente la mitad de los márgenes arriba indicados-.

En ratas gestantes, hubo ligeros descensos del peso corporal y consumo de alimento a la dosis máxima. Se observaron disminuciones del peso fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres. Se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

Cinacalcet no mostró potencial genotóxico o cancerígeno alguno. Los márgenes de seguridad derivados de los estudios toxicológicos son estrechos debido a la hipocalcemia limitante de la dosis observada en los modelos animales. Se observaron cataratas y opacidad del cristalino en el estudio de toxicología a dosis repetidas con roedores y en los estudios de carcinogenicidad, no siendo así en los estudios en perros y monos o en ensayos clínicos en los que se monitorizó la formación de cataratas. Se sabe que la formación de cataratas ocurre en roedores como consecuencia de la hipocalcemia.

En estudios *in vitro* en las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de CI_{50} para el transportador de serotonina y para el canal K_{ATP} , 7 y 12 veces superiores respectivamente que la CE_{50} para el receptor sensible al calcio. La relevancia clínica de este hecho se desconoce aunque no se puede descartar completamente la posibilidad de que cinacalcet actúe a nivel de estos receptores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Povidona
Crospovidona
Estearato de magnesio
Sílice anhídrica coloidal

Cubierta del comprimido

Cera de Carnauba	
Opadry II verde:	(Lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetato de glicerol, FD&C Blue (E132), óxido de hierro amarillo (E172))
Opadry transparente:	(Hipromelosa, macrogol)
Opacode Black, tinta de marcar:	(Shellac glaze (goma laca), óxido de hierro negro (E172))

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blister: 4 años.

Frasco: 4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de Aclar/PVC/PVAc/Aluminio que contiene 14 comprimidos. Tamaños de envase de 1 blister (14 comprimidos), 2 blisters (28 comprimidos), 6 blisters (84 comprimidos) por caja.

Frasco de Polietileno de Alta Densidad (HDPE) con desecante y relleno de poliéster y un tapón de polipropileno a prueba de niños y sello de inducción, acondicionado en una caja. Cada frasco contiene 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/009-011

EU/1/04/293/012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22 Octubre 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicinal product no longer authorised

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o razón social del fabricante responsables de la liberación de los lotes

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holanda

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que dispone de un sistema de farmacovigilancia en funcionamiento antes y mientras el producto está en el mercado, tal y como se describe en la versión 3 presentada en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización.

Plan de Gestión de Riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se acordó en la versión del 9 de noviembre de 2007, del Plan de Gestión de Riesgos presentado en el módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y en cualquiera de las siguientes actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgos acordada con el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

Tal como establece la directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el Plan de Gestión de Riesgos actualizado debe ser enviado conjuntamente con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe enviar un Plan de Gestión de Riesgos actualizado en los siguientes casos:

- Cuando se reciba nueva información que pueda alterar las actuales Especificaciones de Seguridad, el Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a haberse alcanzado un hito importante establecido en el Plan de Farmacovigilancia o en el Plan de Minimización de Riesgos.
- A solicitud de la EMEA.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
CARTONAJE DEL BLÍSTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 30 mg comprimido recubierto con película
Cinacalcet

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 30 mg de cinacalcet. (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
28 comprimidos
84 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/001-003

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 30 mg comprimido
Cinacalcet

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 30 mg comprimido recubierto con película
Cinacalcet

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 30 mg de cinacalcet (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/004

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
CARTONAJE DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 30 mg comprimido recubierto con película
Cinacalcet

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 30 mg de cinacalcet (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/004

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO CARTONAJE DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 60 mg comprimido recubierto con película
Cinacalcet

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 60 mg de cinacalcet. (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
28 comprimidos
84 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/005-007

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 60 mg comprimido
Cinacalcet

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 60 mg comprimido recubierto con película
Cinacalcet

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 60 mg de cinacalcet (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/008

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO CARTONAJE DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 60 mg comprimido recubierto con película
Cinacalcet

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 60 mg de cinacalcet (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/008

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO CARTONAJE DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 90 mg comprimido recubierto con película
Cinacalcet

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 90 mg de cinacalcet. (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
28 comprimidos
84 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/009-011

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 90 mg comprimido
Cinacalcet

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 90 mg comprimido recubierto con película
Cinacalct

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 90 mg de cinacalct (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/012

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO CARTONAJE DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parareg 90 mg comprimido recubierto con película
Cinacalct

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 90 mg de cinacalct (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/293/012

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO

Parareg 30 mg comprimidos recubiertos con película
Parareg 60 mg comprimidos recubiertos con película
Parareg 90 mg comprimidos recubiertos con película
Cinacalcet

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Parareg y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Parareg
3. Cómo tomar Parareg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Parareg
6. Información adicional

1. QUÉ ES PARAREG Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Parareg actúa controlando los niveles de la hormona paratiroidea (PTH), calcio y fósforo en su cuerpo, y se utiliza para tratar alteraciones en de unos órganos llamados glándulas paratiroides. Las glándulas paratiroides son cuatro glándulas pequeñas situadas en el cuello, cerca de la tiroides, que producen hormona paratiroidea (PTH).

Parareg se utiliza:

- para tratar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal tratados con diálisis
- para reducir los niveles altos de calcio en la sangre (hipercalcemia) en pacientes con cáncer de paratiroides
- para reducir los niveles altos de calcio en la sangre (hipercalcemia) en pacientes con hiperparatiroidismo primario que siguen teniendo niveles altos de calcio después de la extracción de las glándulas paratiroides, o cuando no es posible su extracción.

En el hiperparatiroidismo primario y secundario, las glándulas paratiroides producen demasiada PTH. Esto puede provocar la pérdida de calcio de los huesos, lo que puede producir dolor de los huesos y fracturas, problemas en los vasos sanguíneos y los vasos del corazón, piedras en el riñón, enfermedad mental y coma.

2. ANTES DE TOMAR PARAREG

No tome Parareg:

- **NO** tome Parareg si es **alérgico** (hipersensible) a cinacalcet o a cualquiera de los demás componentes de Parareg.

Tenga especial cuidado con Parareg

Antes de empezar a tomar Parareg, informe a su médico si sufre o ha sufrido alguna vez:

- **Convulsiones.** El riesgo de sufrir convulsiones es mayor en personas que ya las han tenido;
- **Problemas en el hígado**

Durante el tratamiento con Parareg informe a su médico:

- si empieza o deja de fumar, ya que puede variar el efecto de Parareg.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos.

Los siguientes medicamentos pueden modificar la acción de Parareg:

- medicamentos utilizados para tratar la **piel e infecciones producidas por hongos** (ketoconazol, itraconazol, voriconazol); antibióticos utilizados para tratar **infecciones producidas por bacterias** (telitromicina, rifampicina);
- medicamento utilizado para tratar infecciones provocadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (**HIV**) y el SIDA (ritonavir).

Parareg puede modificar la acción de los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar la **depresión** (amitriptilina, desipramina, nortriptilina, clomipramina, fluvoxamina);
- medicamentos utilizados para tratar **alteraciones del ritmo del corazón** (flecainida y propafenona);
- medicamentos utilizados para tratar la **tensión arterial alta** (metoprolol cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca);
- antibióticos utilizados para tratar **infecciones producidas por bacterias** (ciprofloxacino).

Toma de Parareg con los alimentos y bebidas

Parareg debe tomarse con la comida o poco después de comer.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Parareg no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. En caso de embarazo, su médico puede decidir modificar su tratamiento, ya que Parareg puede ser perjudicial para el feto.

No se sabe si Parareg pasa a la leche materna. Su médico le dirá si debe interrumpir el periodo de lactancia o el tratamiento con Parareg.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de inutilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Parareg no debe afectar su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, antes de conducir o de utilizar máquinas es recomendable que espere a ver cómo se siente después de tomar Parareg.

Si tiene intolerancia a ciertos azúcares

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR PARAREG

Los niños menores de 18 años no deben tomar Parareg.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Parareg indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Su médico le dirá cuánto Parareg debe tomar.

Parareg debe tomarse por vía oral, con la comida o poco después de comer. Los comprimidos deben ingerirse enteros y no deben partirse.

Su médico le hará análisis de sangre regularmente durante el tratamiento para controlar su progreso y, si es necesario, ajustará la dosis que recibe.

Si el tratamiento es para hiperparatiroidismo secundario

La dosis inicial habitual de Parareg es 30 mg (un comprimido) una vez al día.

Si el tratamiento es para cáncer del paratiroides o hiperparatiroidismo primario

La dosis inicial habitual de Parareg es 30 mg (un comprimido) dos veces al día.

Si toma más Parareg del que debiera

Si ha tomado más Parareg del que debiera, debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico.

Si olvidó tomar Parareg

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si ha olvidado tomar una dosis de Parareg, debe tomar la dosis siguiente a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Parareg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos muy frecuentes (observados en más de 1 de cada 10 personas que toman Parareg):

- náuseas y vómitos. Estos efectos adversos generalmente son leves y transitorios.

Efectos adversos frecuentes (observados en más de 1 de cada 100 personas que toman Parareg):

- mareo,
- sensación de entumecimiento u hormigueo (parestesia),
- pérdida del apetito incontrolada (anorexia),
- dolor muscular (mialgia),
- debilidad (astenia),
- erupción cutánea,
- disminución de los niveles de testosterona

Efectos adversos poco frecuentes (observados en más de 1 de cada 1.000 personas que toman Parareg):

- convulsiones,
- malestar de estómago (dispepsia),
- diarrea,
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad).

Si considera que **alguno de los efectos adversos que sufre es grave** o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Si nota entumecimiento u hormigueo alrededor de la boca, dolores musculares o calambres y convulsiones **debe informar a su médico inmediatamente**. Estos pueden ser síntomas de que sus niveles de calcio son demasiado bajos (hipocalcemia).

En un pequeño número de pacientes con insuficiencia cardíaca, su enfermedad empeoró después de tomar Parareg. También se observó hipotensión (presión sanguínea baja) en un número muy pequeño de estos pacientes. Se desconoce si se deben a Parareg o no, ya que el número de casos es muy bajo.

5. CONSERVACIÓN DE PARAREG

Mantenga Parareg fuera del alcance y de la vista de los niños.

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

No use Parareg después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blister. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

(o) No use Parareg después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Parareg

El principio activo es cinacalcet. Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg, 60 mg o 90 mg de cinacalcet (como clorhidrato).

Los demás componentes son:

- Almidón de maíz pregelatinizado
- Celulosa microcristalina
- Povidona
- Crospovidona
- Estearato de magnesio
- Sílice anhídrica coloidal.

Los comprimidos están recubiertos con:

- Cera de Carnauba
- Opadry verde (que contiene lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetato de glicerol, FD&C Blue (E132), óxido de hierro amarillo (E172))
- Opadry transparente (que contiene hipromelosa, macrogol)

La tinta de marcar contiene: goma laca, óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Parareg es un comprimido recubierto con película de color verde claro. Tienen forma oval y están marcados “30”, “60” o “90” en una cara y “Amgen” en la otra.

Parareg se presenta en blísters de comprimidos recubiertos con película de 30 mg, 60 mg o 90 mg. Cada caja contiene 14, 28 u 84 comprimidos.

Parareg se presenta en frascos de comprimidos recubiertos con película de 30 mg, 60 mg o 90 mg contenidos en una caja. Cada frasco contiene 30 comprimidos.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Responsable de la fabricación:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holanda

Titular de la autorización de comercialización:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italia

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised