

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinal product no longer authorised

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 30 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

30 mg: compresse rivestite con film, ovali, di colore verde chiaro, con la dicitura "AMGIN" su un lato e "30" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento.

Parareg può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con:

- carcinoma paratiroideo.
- iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale. Si raccomanda di assumere Parareg durante i pasti o subito dopo il pasto, gli studi clinici hanno infatti dimostrato che la biodisponibilità del cinacalcet è maggiore se assunto insieme agli alimenti (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse devono essere assunte intere e senza essere divise.

Insufficienza epatica

Non è necessario modificare la dose iniziale. Parareg deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave e il trattamento deve essere controllato attentamente durante la titolazione della dose e nel corso della terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Iperparatiroidismo secondario

Adulti e anziani (> 65 anni)

La dose iniziale raccomandata per gli adulti è pari a 30 mg una volta al giorno. Al fine di raggiungere nei pazienti in dialisi una concentrazione di paratormone (PTH) compresa tra 150 e 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) (saggio del paratormone intatto - iPTH), la dose di Parareg deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane, fino a una dose massima giornaliera di 180 mg. La

determinazione dei livelli di PTH deve essere fatta almeno 12 ore dopo la somministrazione di Parareg. Si raccomanda di fare riferimento alle attuali linee guida di trattamento.

Dopo l'inizio del trattamento con Parareg o dopo una modifica della dose occorre determinare il PTH entro 1-4 settimane. Durante la terapia di mantenimento il PTH deve essere monitorato all'incirca ogni 1-3 mesi. Per misurare i livelli di PTH, può essere usato sia il saggio del paratormone intatto (iPTH) sia quello del paratormone biointatto (biPTH), il trattamento con Parareg non altera il rapporto tra PTH intatto e PTH biointatto.

Le informazioni concernenti il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di cinacalcet sono riportate nel paragrafo 5.1.

Durante la titolazione della dose è necessario misurare i livelli di calcio sierici frequentemente, e comunque entro una settimana dall'inizio del trattamento con Parareg o da una modifica della dose. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, i livelli di calcio sierici dovranno essere misurati circa ogni mese. Qualora i livelli di calcio sierici dovessero diminuire al di sotto del range di normalità, sarà necessario prendere appropriate misure (vedere paragrafo 4.4). La terapia concomitante a base di chelanti del fosfato e/o vitamina D deve essere corretta secondo necessità.

Bambini e adolescenti

Nei pazienti di età inferiore a 18 anni la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora stabilite.

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

Adulti e anziani (> 65 anni)

La dose iniziale di Parareg raccomandata nell'adulto è pari a 30 mg due volte al giorno. La dose di Parareg deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane con la seguente sequenza posologica: 30 mg due volte al giorno, 60 mg due volte al giorno, 90 mg due volte al giorno e 90 mg tre o quattro volte al giorno come necessario per ridurre la concentrazione di calcio sierica fino al limite superiore della norma o al di sotto di tale valore. La dose massima usata negli studi clinici è stata di 90 mg quattro volte al giorno.

Dopo l'inizio del trattamento con Parareg o dopo una modifica della dose occorre determinare il calcio sierico entro una settimana. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, la calcemia dovrà essere misurata ogni 2-3 mesi. A seguito della titolazione di Parareg fino alla dose massima, si deve monitorare il calcio sierico a intervalli periodici; nel caso in cui non fosse possibile mantenere una riduzione clinicamente rilevante dei livelli sierici di calcio, si dovrà considerare un'interruzione della terapia con Parareg (vedere paragrafo 5.1).

Bambini e adolescenti

Nei pazienti di età inferiore a 18 anni la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora stabilite.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Convulsioni

In tre studi clinici condotti in pazienti con nefropatia cronica (CKD) in dialisi, nel 5% dei soggetti in entrambi i gruppi di trattamento Parareg e placebo alla valutazione basale era stata riferita una storia di disturbi di tipo convulsivo. In questi studi, sono state osservate convulsioni nell'1,4% dei pazienti

trattati con Parareg e nello 0,4% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Sebbene non sia chiaro il motivo della diversa incidenza osservata di convulsioni, riduzioni significative dei livelli sierici di calcio determinano un abbassamento della soglia di insorgenza.

Ipotensione e/o peggioramento dell'insufficienza cardiaca

In studi di farmacovigilanza post-marketing sono stati riportati casi isolati, idiosincratichi di ipotensione e/o di peggioramento di insufficienza cardiaca in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, per i quali una correlazione causale con cinacalcet non poteva essere completamente esclusa e che potevano essere mediati da riduzioni dei livelli sierici di calcio. I dati di uno studio clinico hanno dimostrato che nel 7% dei pazienti trattati con cinacalcet e nel 12% di pazienti trattati con placebo si è verificata ipotensione, e nel 2% dei pazienti trattati con cinacalcet o placebo si è verificata insufficienza cardiaca.

Calcio sierico

Il trattamento con Parareg non deve essere intrapreso in pazienti con una calcemia (corretta per l'albumina) più bassa del limite inferiore del range di normalità. Poiché cinacalcet riduce il calcio sierico, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare un'eventuale ipocalcemia (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con CKD sottoposti a dialisi ai quali veniva somministrato Parareg sono stati riscontrati valori di calcemia inferiori a 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) nel 4% delle misurazioni effettuate. Per elevare la concentrazione di calcio nel siero in caso di ipocalcemia, è possibile somministrare chelanti del fosfato contenenti calcio, vitamina D e/o correggere le concentrazioni di calcio nella soluzione dialitica. In caso di persistenza dell'ipocalcemia è necessario ridurre la dose di Parareg o interromperne la somministrazione. Parestesie, mialgie, crampi, tetania e convulsioni sono tra le possibili manifestazioni di ipocalcemia.

Cinacalcet non è indicato nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi. In sperimentazioni cliniche, in pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi, trattati con cinacalcet, si è evidenziato un aumento del rischio di ipocalcemia (livelli sierici di calcio < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) rispetto a pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi, trattati con cinacalcet, che può essere dovuto a livelli sierici di calcio al basale inferiori e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

Generali

Se il paratormone viene soppresso cronicamente a livelli di iPTH circa 1,5 volte al di sotto del limite superiore di normalità è possibile che si sviluppi malattia adinamica dell'osso. Se nei pazienti trattati con Parareg i livelli di iPTH scendono al di sotto dell'obiettivo raccomandato, è necessario ridurre la dose di Parareg e/o di vitamina D o interrompere il trattamento.

Livelli di testosterone

Nei pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (ESRD) i livelli di testosterone sono spesso inferiori al range di normalità. In uno studio clinico condotto in pazienti con ESRD sottoposti a dialisi, dopo 6 mesi di trattamento è stata osservata una diminuzione mediana dei livelli di testosterone libero del 31,3% nei pazienti trattati con Parareg e del 16,3% nei pazienti che ricevevano placebo.

Una fase di estensione in aperto di questo studio non ha dimostrato ulteriori riduzioni delle concentrazioni di testosterone libero e totale in pazienti trattati con Parareg per un periodo di 3 anni. La rilevanza clinica di queste riduzioni del testosterone sierico non è nota.

Insufficienza epatica

Poiché nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (classificazione di Child-Pugh) si possono raggiungere livelli plasmatici di cinacalcet 2-4 volte superiori, Parareg deve essere usato con cautela in questi pazienti e il trattamento deve essere controllato attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni

È necessario esercitare cautela nella somministrazione di Parareg contemporaneamente a potenti inibitori o induttori del CYP3A4 e/o del CYP1A2. In questo caso potrebbe essere necessaria una correzione della dose di Parareg (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela in caso di concomitante somministrazione di Parareg e medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, titolati individualmente e con un ristretto indice terapeutico. In questo caso potrebbe essere necessaria una correzione della dose dei medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

I livelli plasmatici di cinacalcet potrebbero essere più bassi nei fumatori a causa dell'induzione del metabolismo mediato dal CYP1A2. Potrebbe essere necessaria una correzione della dose nel caso in cui il paziente inizi o smetta di fumare nel corso del trattamento con cinacalcet (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su cinacalcet

Il cinacalcet viene metabolizzato in parte dall'enzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di 200 mg bid di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dei livelli di cinacalcet di circa 2 volte. Una correzione della dose di Parareg potrebbe essere necessaria nel caso in cui un paziente trattato con Parareg inizi o interrompa una terapia con un potente inibitore (per es. ketoconazolo, itraconazolo, telitromicina, voriconazolo o ritonavir) o induttore (per es. rifampicina) di questo enzima (vedere paragrafo 4.4).

I dati *in vitro* indicano che cinacalcet viene in parte metabolizzato dal CYP1A2. Il fumo induce il CYP1A2; è stato osservato che la clearance del cinacalcet è stata del 36-38% più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori. L'effetto dei potenti inibitori del CYP1A2 (per es. fluvoxamina, ciprofloxacina) sui livelli plasmatici di cinacalcet non è stato studiato. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui il paziente inizi o smetta di fumare, oppure in caso di inizio o interruzione di un trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP1A2.

Carbonato di calcio: la somministrazione concomitante di carbonato di calcio (una dose singola da 1500 mg) non ha alterato la farmacocinetica di cinacalcet.

Sevelamer: la somministrazione concomitante di sevelamer (2400 mg t.i.d.) non ha influenzato la farmacocinetica di cinacalcet.

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

Effetto di cinacalcet su altri medicinali

Medicinali metabolizzati dall'enzima P450 2D6 (CYP2D6): cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6. Nel caso in cui si somministri Parareg contemporaneamente a medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, titolati individualmente e con un ristretto indice terapeutico (per es. flecainide, propafenone, metoprololo somministrato per l'insufficienza cardiaca, desipramina, nortriptilina, clomipramina) potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose dei medicinali assunti in concomitanza (vedere paragrafo 4.4).

Desipramina: la somministrazione concomitante di 90 mg di Parareg qd con 50 mg di desipramina, un antidepressivo triciclico metabolizzato principalmente dal CYP2D6, ha determinato un aumento significativo della concentrazione della desipramina di 3,6 volte (IC al 90%: 3,0 - 4,4) nei metabolizzatori rapidi.

Warfarin: dosi orali multiple di cinacalcet non hanno influenzato la farmacocinetica o la farmacodinamica di warfarin (valutate in base al tempo di protrombina e al fattore VII della coagulazione).

Il mancato effetto di cinacalcet sulla farmacocinetica di R-warfarin e di S-warfarin e l'assenza di autoinduzione in seguito a somministrazione di dosi multiple nei pazienti indica che, nell'uomo, cinacalcet non è un induttore del CYP3A4, del CYP1A2 e del CYP2C9.

Midazolam: la somministrazione concomitante di cinacalcet (90 mg) con midazolam, un substrato del CYP3A4 e del CYP3A5, per via orale (2 mg) non ha modificato la farmacocinetica di midazolam. Questi dati suggeriscono che cinacalcet non influenzi la farmacocinetica di quelle classi di farmaci che vengono metabolizzati dal CYP3A4 e CYP3A5, come alcuni farmaci immunosoppressivi, tra cui ciclosporina e tacrolimus.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati clinici provenienti dall'uso del cinacalcet in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, parto o sviluppo post-natale. Negli studi condotti su ratte e coniglie gravide non sono stati osservati effetti tossici sull'embrione e sul feto, ad eccezione di una riduzione del peso corporeo fetale nel ratto a dosi associate a tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Parareg deve essere usato durante la gravidanza solo qualora i benefici potenziali giustifichino i potenziali rischi per il feto.

Non è noto se cinacalcet venga escreto nel latte materno. Cinacalcet viene escreto nel latte di ratte in allattamento con un elevato rapporto latte/plasma. Dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici, si dovrà prendere la decisione di interrompere l'allattamento al seno oppure il trattamento con Parareg.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Iperparatiroidismo secondario

I dati presentati sono stati raccolti in studi controllati che hanno incluso 656 pazienti trattati con Parareg e 470 pazienti che hanno ricevuto placebo per un periodo massimo di 6 mesi. Gli effetti indesiderati segnalati con maggior frequenza sono stati la nausea (osservata nel 31% dei pazienti trattati con Parareg e 19% dei pazienti del gruppo placebo) e il vomito (osservato nel 27% dei pazienti trattati con Parareg e 15% dei pazienti del gruppo placebo). La nausea e il vomito erano di entità lieve o moderata e hanno avuto un carattere transitorio nella maggior parte dei pazienti. L'interruzione della terapia per effetti indesiderati è stata causata soprattutto dalla nausea (1% con placebo e 5% con cinacalcet) e dal vomito (< 1% con placebo e 4% con cinacalcet).

Le reazioni avverse, definite come eventi avversi considerati almeno possibilmente attribuibili al trattamento con cinacalcet in base alla valutazione della miglior evidenza di causalità e segnalate con maggiore frequenza rispetto al placebo negli studi clinici in doppio cieco, sono di seguito elencate secondo la seguente convenzione: molto comuni (> 1/10); comuni (> 1/100, < 1/10); non comuni (> 1/1.000, < 1/100); rare (> 1/10.000, < 1/1.000); molto rare (< 1/10.000).

Alterazioni del sistema immunitario

Non comuni: reazioni di ipersensibilità

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Comuni: anoressia

Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: capogiri, parestesia

Non comuni: convulsioni

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea, vomito

Non comuni: dispepsia, diarrea

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Comuni: mialgia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Comuni: astenia

Indagini diagnostiche

Comuni: ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4), riduzione dei livelli di testosterone (vedere paragrafo 4.4).

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

Il profilo di sicurezza di Parareg in queste popolazioni di pazienti è generalmente sovrapponibile a quello osservato nei pazienti con nefropatia cronica. Le più frequenti reazioni avverse da farmaco in queste popolazioni di pazienti sono state nausea e vomito.

Esperienza post-marketing

In studi di farmacovigilanza post-marketing, sono stati riportati casi isolati, idiosincratichi di ipotensione e/o di peggioramento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, trattati con cinacalcet.

4.9 Sovradosaggio

In pazienti sottoposti a dialisi sono state somministrate dosi fino a 300 mg una volta al giorno senza che abbiano causato problemi di sicurezza.

Il sovradosaggio di Parareg può portare a ipocalcemia. In caso di sovradosaggio è necessario monitorare i pazienti al fine di rilevare eventuali segni e sintomi di ipocalcemia e instaurare un trattamento sintomatico e di supporto. Poichè cinacalcet si lega in larga parte alle proteine, l'emodialisi non rappresenta un trattamento efficace in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiparatiroidi. Codice ATC: H05BX01

Meccanismo d'azione

Il recettore sensibile al calcio sulla superficie delle cellule principali della paratiroide è il principale regolatore della secrezione di paratormone (PTH). Cinacalcet è un calciomimetico che, aumentando la sensibilità del recettore sensibile al calcio nei confronti del calcio extracellulare, riduce direttamente i livelli di PTH. La riduzione del PTH è associata a un concomitante calo dei livelli sierici di calcio.

La diminuzione dei livelli di PTH è correlata alla concentrazione di cinacalcet. Il PTH inizia a diminuire subito dopo la somministrazione, raggiungendo il nadir circa 2-6 ore dopo, in corrispondenza della C_{max} di cinacalcet. In seguito, mentre si riducono i livelli di cinacalcet, i livelli di PTH aumentano fino a 12 ore dopo la somministrazione, la soppressione del PTH rimane poi approssimativamente costante, fino al termine dell'intervallo fra le somministrazioni (ogni 24 ore). Negli studi clinici su Parareg i livelli di PTH sono stati misurati al termine dell'intervallo tra una dose e la successiva.

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

Iperparatiroidismo secondario

Nei pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (ESRD) e iperparatiroidismo secondario non controllato sottoposti a dialisi sono stati condotti tre studi clinici in doppio cieco e controllati verso placebo della durata di 6 mesi (n = 1136). I dati demografici e le valutazioni basali erano tipici della popolazione di pazienti in dialisi con iperparatiroidismo secondario. Le concentrazioni basali di PTH intatto (iPTH) nei 3 studi erano rispettivamente di 733 e 683 pg/ml (77,8 e 72,4 pmol/l) per i pazienti trattati con cinacalcet e per quelli che avevano ricevuto il placebo. Al momento di iniziare lo studio, il 66% dei pazienti era trattato con vitamina D e più del 90% dei pazienti era trattato con chelanti del fosfato. Nei pazienti trattati con cinacalcet sono state osservate riduzioni significative dell'iPTH, del prodotto calcio-fosforo sierico ($Ca \times P$), del calcio e del fosforo rispetto ai pazienti trattati con la terapia standard che avevano ricevuto il placebo; i risultati erano sovrapponibili in tutti e tre gli studi. Nei tre studi, l'endpoint primario (la percentuale di pazienti con una concentrazione di iPTH ≤ 250 pg/ml [$\leq 26,5$ pmol/l]) è stato raggiunto dal 41%, 46% e 35% dei pazienti trattati con cinacalcet e dal 4%, 7% e 6% dei pazienti che avevano ricevuto il placebo. All'incirca il 60% dei pazienti trattati con cinacalcet ha raggiunto una riduzione $\geq 30\%$ dei livelli di iPTH e questo effetto è stato registrato per qualsiasi livello basale di iPTH. Le riduzioni medie del prodotto $Ca \times P$, della calcemia e della fosforemia sono state rispettivamente del 14%, 7% e 8%.

Le riduzioni dell'iPTH e del prodotto $Ca \times P$ si sono mantenute nel corso di trattamenti durati fino a 12 mesi. Cinacalcet ha ridotto l'iPTH, il prodotto $Ca \times P$, il calcio e il fosforo indipendentemente dal livello basale di iPTH o di prodotto $Ca \times P$ e a prescindere dalla modalità di dialisi (dialisi peritoneale o emodialisi), dalla durata della dialisi o dalla eventuale somministrazione di vitamina D.

La riduzione del PTH era associata a una riduzione non significativa dei marcatori del metabolismo osseo (fosfatasi alcalina ossea, N-telopeptide, turnover osseo e fibrosi ossea). Esaminando a posteriori i dati aggregati degli studi clinici a 6 e 12 mesi, le stime di Kaplan-Meier relative a fratture ossee e paratiroidectomia erano più basse nel gruppo trattato con cinacalcet rispetto a quello di controllo.

Studi clinici in pazienti con insufficienza renale cronica ed iperparatiroidismo secondario, non in dialisi, hanno indicato che cinacalcet ha ridotto i livelli di PTH in modo simile a quanto osservato nei pazienti con ESRD e iperparatiroidismo secondario in dialisi. Non sono state tuttavia ancora stabilite l'efficacia, la sicurezza, le dosi ottimali e gli obiettivi di trattamento nei pazienti con insufficienza

renale pre-dialisi. Questi studi dimostrano che i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, trattati con cinacalcet, presentano un più elevato rischio di ipocalcemia rispetto ai pazienti con ESRD in dialisi trattati con cinacalcet: ciò potrebbe essere dovuto ai più bassi livelli di calcio basali e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

In uno studio clinico 46 pazienti (29 con carcinoma paratiroideo, 17 con iperparatiroidismo primario [che non avevano risposto o avevano controindicazioni alla paratiroidectomia]) hanno ricevuto cinacalcet fino a 3 anni (in media 328 giorni i pazienti con carcinoma paratiroideo e 347 giorni i pazienti con iperparatiroidismo primario). Cinacalcet è stato somministrato a dosi da 30 mg due volte al giorno a 90 mg quattro volte al giorno. L'endpoint primario dello studio era una riduzione della calcemia di ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Nei pazienti con carcinoma paratiroideo la calcemia media è diminuita da 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (da 3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l) mentre nei pazienti con iperparatiroidismo primario la calcemia è diminuita da 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l). Diciotto dei 29 pazienti (62%) con carcinoma paratiroideo e 15 su 17 pazienti (88%) con iperparatiroidismo primario hanno ottenuto una riduzione della calcemia ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di Parareg, si raggiunge la concentrazione plasmatica massima di cinacalcet in circa 2-6 ore.

In base ai confronti tra studi, è stato stimato che cinacalcet abbia una biodisponibilità assoluta in soggetti a digiuno pari a circa il 20-25%. La somministrazione di Parareg con i pasti determina un aumento della biodisponibilità di cinacalcet di circa il 50-80%. Gli aumenti della concentrazione plasmatica di cinacalcet sono simili, indipendentemente dal contenuto di grassi degli alimenti.

Dopo l'assorbimento, le concentrazioni di cinacalcet diminuiscono in modo bifasico, con un'emivita iniziale di circa 6 ore e un'emivita terminale di 30-40 ore. I livelli di Cinacalcet allo steady state vengono raggiunti entro 7 giorni, con un accumulo minimo. La AUC e la C_{max} di cinacalcet aumentano più o meno linearmente nel range posologico da 30 a 180 mg una volta al giorno. L'assorbimento è saturato a dosi superiori a 200 mg, probabilmente a causa della limitata solubilità. La farmacocinetica di cinacalcet non varia nel tempo. Il volume di distribuzione è elevato (circa 1000 litri), indicando un'ampia distribuzione. Cinacalcet è legato alle proteine del plasma per circa il 97% e si distribuisce molto poco negli eritrociti.

Cinacalcet viene metabolizzato da diversi enzimi, soprattutto dal CYP3A4 e dal CYP1A2 (il contributo del CYP1A2 non è stato ancora caratterizzato clinicamente). I principali metaboliti circolanti sono inattivi.

I dati *in vitro* mostrano che cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6, ma alle concentrazioni raggiunte con dosi terapeutiche non inibisce altri enzimi CYP inclusi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 o gli induttori del CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Dopo la somministrazione a volontari sani di una dose di 75 mg marcata radioattivamente, cinacalcet è stato rapidamente e largamente metabolizzato mediante ossidazione e successiva coniugazione. L'escrezione renale dei metaboliti è stata la prevalente via di eliminazione della radioattività. Circa l'80% della dose è stata recuperata nelle urine e il 15% nelle feci.

Anziani: non esistono differenze clinicamente rilevanti della farmacocinetica di cinacalcet dovute all'età.

Insufficienza renale: il profilo farmacocinetico di cinacalcet nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave e in quelli in emodialisi o in dialisi peritoneale è simile a quello rilevato in volontari sani.

Insufficienza epatica: l'insufficienza epatica lieve non ha influenzato in modo particolare la farmacocinetica di cinacalcet. Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, la AUC media di cinacalcet è stata all'incirca 2 volte più elevata in soggetti con insufficienza moderata e circa 4 volte superiore in soggetti con insufficienza grave. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave l'emivita media di cinacalcet è più lunga rispettivamente del 33% e del 70%. Il legame di cinacalcet alle proteine non viene influenzato dall'insufficienza epatica. Dal momento che la dose viene titolata per ciascun soggetto in base ai parametri di sicurezza e di efficacia, nei pazienti con insufficienza epatica non è necessario alcun ulteriore aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso: la clearance di cinacalcet nelle donne potrebbe essere più bassa che negli uomini. Dal momento che la dose viene titolata individualmente, non sono necessarie ulteriori correzioni della dose dovute al sesso.

Bambini e adolescenti: la farmacocinetica di cinacalcet non è stata studiata in pazienti di età < 18 anni.

Fumo: la clearance di cinacalcet è più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori, probabilmente a causa dell'induzione del metabolismo mediato dal CYP1A2. Il fatto che un paziente inizi o smetta di fumare potrebbe influenzare i livelli plasmatici di cinacalcet e rendere pertanto necessaria una correzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cinacalcet non si è dimostrato teratogeno nel coniglio in seguito alla somministrazione di dosi che, in base alla AUC, erano pari a 0,4 volte la dose massima nell'uomo per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (180 mg al giorno). In base ai dati della AUC, la dose non teratogena nel ratto è stata 4,4 volte superiore alla dose massima per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario. Non sono stati rilevati effetti sulla fertilità nei maschi o nelle femmine in seguito a esposizioni anche 4 volte superiori alla dose di 180 mg/die usata nell'uomo (i margini di sicurezza nella piccola popolazione di pazienti trattati con una dose terapeutica massima di 360 mg/die sarebbero all'incirca la metà di quelli sopra indicati).

Nelle ratte gravide è stata rilevata una leggera diminuzione del peso corporeo e dell'assunzione di alimenti alla dose più elevata. Nel ratto è stata osservata una riduzione del peso dei feti a dosi per cui le madri avevano presentato un'ipocalcemia grave. È stato dimostrato che nel coniglio il cinacalcet attraversa la barriera placentare.

Cinacalcet non ha mostrato alcun potenziale genotossico o cancerogeno. I margini di sicurezza rilevati negli studi di tossicologia sono ristretti a causa dell'ipocalcemia dose-limitante osservata nei modelli animali sperimentali. Cataratta e opacità del cristallino sono state osservate negli studi di tossicologia e cancerogenesi a dosi ripetute effettuati nei roditori, ma non nei cani o nelle scimmie o negli studi clinici dove la formazione di cataratta veniva monitorata. Nei roditori è nota la comparsa di cataratta a seguito di ipocalcemia.

In studi *in vitro*, i valori CI_{50} per il trasportatore della serotonina e per i canali K_{ATP} sono risultati, rispettivamente, 7 e 12 volte superiori alla CE_{50} per il recettore sensibile al calcio, ottenuti nelle stesse condizioni sperimentali. La rilevanza clinica non è nota, tuttavia, la possibilità che cinacalcet agisca su questi target secondari non può essere completamente esclusa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina

Povidone
Crosopovidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Cera carnauba
Opadry II verde: (lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio biossido [E171], glicerolo triacetato, indigotina [E132], ossido di ferro giallo [E172])
Opadry chiaro: (ipromellosa, macrogol)
Opacode nero, inchiostro di stampa: (gomma lacca, ossido di ferro nero [E172])

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 4 anni.
Flacone: 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Aclar/PVC/PVAc/alluminio contenente 14 compresse. Confezioni da 1 blister (14 compresse), 2 blister (28 compresse) o 6 blister (84 compresse).

Flacone in polietilene ad alta densità con elemento contenente materiale essiccante, spirale in poliestere e coperchio di sicurezza per bambini in polipropilene con chiusura interna per induzione, confezionato in una scatola di cartone. Ciascun flacone contiene 30 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Donatè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

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

EU/1/04/293/001-003
EU/1/04/293/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Ottobre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 60 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 60 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

60 mg: compresse rivestite con film, ovali, di colore verde chiaro, con la dicitura "AMGIN" su un lato e "60" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.2 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento.

Parareg può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con:

- carcinoma paratiroideo.
- iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale. Si raccomanda di assumere Parareg durante i pasti o subito dopo il pasto, gli studi clinici hanno infatti dimostrato che la biodisponibilità del cinacalcet è maggiore se assunto insieme agli alimenti (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse devono essere assunte intere e senza essere divise.

Insufficienza epatica

Non è necessario modificare la dose iniziale. Parareg deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave e il trattamento deve essere controllato attentamente durante la titolazione della dose e nel corso della terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Iperparatiroidismo secondario

Adulti e anziani (> 65 anni)

La dose iniziale raccomandata per gli adulti è pari a 30 mg una volta al giorno. Al fine di raggiungere nei pazienti in dialisi una concentrazione di paratormone (PTH) compresa tra 150 e 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) (saggio del paratormone intatto - iPTH), la dose di Parareg deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane, fino a una dose massima giornaliera di 180 mg. La determinazione

dei livelli di PTH deve essere fatta almeno 12 ore dopo la somministrazione di Parareg. Si raccomanda di fare riferimento alle attuali linee guida di trattamento.

Dopo l'inizio del trattamento con Parareg o dopo una modifica della dose occorre determinare il PTH entro 1-4 settimane. Durante la terapia di mantenimento il PTH deve essere monitorato all'incirca ogni 1-3 mesi. Per misurare i livelli di PTH, può essere usato sia il saggio del paratormone intatto (iPTH) sia quello del paratormone biointatto (biPTH); il trattamento con Parareg non altera il rapporto tra PTH intatto e PTH biointatto.

Le informazioni concernenti il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di cinacalcet sono riportate nel paragrafo 5.1.

Durante la titolazione della dose è necessario misurare i livelli di calcio sierici frequentemente, e comunque entro una settimana dall'inizio del trattamento con Parareg o da una modifica della dose. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, i livelli di calcio sierici dovranno essere misurati circa ogni mese. Qualora i livelli di calcio sierici dovessero diminuire al di sotto del range di normalità, sarà necessario prendere appropriate misure (vedere paragrafo 4.4). La terapia concomitante a base di chelanti del fosfato e/o vitamina D deve essere corretta secondo necessità.

Bambini e adolescenti

Nei pazienti di età inferiore a 18 anni la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora stabilite.

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

Adulti e anziani (> 65 anni)

La dose iniziale di Parareg raccomandata nell'adulto è pari a 30 mg due volte al giorno. La dose di Parareg deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane con la seguente sequenza posologica: 30 mg due volte al giorno, 60 mg due volte al giorno, 90 mg due volte al giorno e 90 mg tre o quattro volte al giorno come necessario per ridurre la concentrazione di calcio sierica fino al limite superiore della norma o al di sotto di tale valore. La dose massima usata negli studi clinici è stata di 90 mg quattro volte al giorno.

Dopo l'inizio del trattamento con Parareg o dopo una modifica della dose occorre determinare il calcio sierico entro una settimana. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, la calcemia dovrà essere misurata ogni 2-3 mesi. A seguito della titolazione di Parareg fino alla dose massima, si deve monitorare il calcio sierico a intervalli periodici; nel caso in cui non fosse possibile mantenere una riduzione clinicamente rilevante dei livelli sierici di calcio, si dovrà considerare un'interruzione della terapia con Parareg (vedere paragrafo 5.1).

Bambini e adolescenti

Nei pazienti di età inferiore a 18 anni la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora stabilite.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Convulsioni

In tre studi clinici condotti in pazienti con nefropatia cronica (CKD) in dialisi, nel 5% dei soggetti in entrambi i gruppi di trattamento Parareg e placebo alla valutazione basale era stata riferita una storia di disturbi di tipo convulsivo. In questi studi, sono state osservate convulsioni nell'1,4% dei pazienti

trattati con Parareg e nello 0,4% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Sebbene non sia chiaro il motivo della diversa incidenza osservata di convulsioni, riduzioni significative dei livelli sierici di calcio determinano un abbassamento della soglia di insorgenza.

Ipotensione e/o peggioramento dell'insufficienza cardiaca

In studi di farmacovigilanza post-marketing sono stati riportati casi isolati, idiosincratichi di ipotensione e/o di peggioramento di insufficienza cardiaca in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, per i quali una correlazione causale con cinacalcet non poteva essere completamente esclusa e che potevano essere mediati da riduzioni dei livelli sierici di calcio. I dati di uno studio clinico hanno dimostrato che nel 7% dei pazienti trattati con cinacalcet e nel 12% di pazienti trattati con placebo si è verificata ipotensione, e nel 2% dei pazienti trattati con cinacalcet o placebo si è verificata insufficienza cardiaca.

Calcio sierico

Il trattamento con Parareg non deve essere intrapreso in pazienti con una calcemia (corretta per l'albumina) più bassa del limite inferiore del range di normalità. Poiché cinacalcet riduce il calcio sierico, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare un'eventuale ipocalcemia (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con CKD sottoposti a dialisi ai quali veniva somministrato Parareg sono stati riscontrati valori di calcemia inferiori a 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) nel 4% delle misurazioni effettuate. Per elevare la concentrazione di calcio nel siero in caso di ipocalcemia, è possibile somministrare chelanti del fosfato contenenti calcio, vitamina D e/o correggere le concentrazioni di calcio nella soluzione dialitica. In caso di persistenza dell'ipocalcemia è necessario ridurre la dose di Parareg o interromperne la somministrazione. Parestesie, mialgie, crampi, tetania e convulsioni sono tra le possibili manifestazioni di ipocalcemia.

Cinacalcet non è indicato nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi. In sperimentazioni cliniche, in pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi, trattati con cinacalcet, si è evidenziato un aumento del rischio di ipocalcemia (livelli sierici di calcio < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) rispetto a pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi, trattati con cinacalcet, che può essere dovuto a livelli sierici di calcio al basale inferiori e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

Generali

Se il paratormone viene soppresso cronicamente a livelli di iPTH circa 1,5 volte al di sotto del limite superiore di normalità è possibile che si sviluppi malattia adinamica dell'osso. Se nei pazienti trattati con Parareg i livelli di iPTH scendono al di sotto dell'obiettivo raccomandato, è necessario ridurre la dose di Parareg e/o di vitamina D o interrompere il trattamento.

Livelli di testosterone

Nei pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (ESRD) i livelli di testosterone sono spesso inferiori al range di normalità. In uno studio clinico condotto in pazienti con ESRD sottoposti a dialisi, dopo 6 mesi di trattamento è stata osservata una diminuzione mediana dei livelli di testosterone libero del 31,3% nei pazienti trattati con Parareg e del 16,3% nei pazienti che ricevevano placebo. Una fase di estensione in aperto di questo studio non ha dimostrato ulteriori riduzioni delle concentrazioni di testosterone libero e totale in pazienti trattati con Parareg per un periodo di 3 anni. La rilevanza clinica di queste riduzioni del testosterone sierico non è nota.

Insufficienza epatica

Poiché nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (classificazione di Child-Pugh) si possono raggiungere livelli plasmatici di cinacalcet 2-4 volte superiori, Parareg deve essere usato con cautela in questi pazienti e il trattamento deve essere controllato attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni

È necessario esercitare cautela nella somministrazione di Parareg contemporaneamente a potenti inibitori o induttori del CYP3A4 e/o del CYP1A2. In questo caso potrebbe essere necessaria una correzione della dose di Parareg (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela in caso di concomitante somministrazione di Parareg e medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, titolati individualmente e con un ristretto indice terapeutico. In questo caso potrebbe essere necessaria una correzione della dose dei medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

I livelli plasmatici di cinacalcet potrebbero essere più bassi nei fumatori a causa dell'induzione del metabolismo mediato dal CYP1A2. Potrebbe essere necessaria una correzione della dose nel caso in cui il paziente inizi o smetta di fumare nel corso del trattamento con cinacalcet (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su cinacalcet

Il cinacalcet viene metabolizzato in parte dall'enzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di 200 mg bid di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dei livelli di cinacalcet di circa 2 volte. Una correzione della dose di Parareg potrebbe essere necessaria nel caso in cui un paziente trattato con Parareg inizi o interrompa una terapia con un potente inibitore (per es. ketoconazolo, itraconazolo, telitromicina, voriconazolo o ritonavir) o induttore (per es. rifampicina) di questo enzima (vedere paragrafo 4.4).

I dati *in vitro* indicano che cinacalcet viene in parte metabolizzato dal CYP1A2. Il fumo induce il CYP1A2; è stato osservato che la clearance del cinacalcet è stata del 36-38% più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori. L'effetto dei potenti inibitori del CYP1A2 (per es. fluvoxamina, ciprofloxacina) sui livelli plasmatici di cinacalcet non è stato studiato. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui il paziente inizi o smetta di fumare, oppure in caso di inizio o interruzione di un trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP1A2.

Carbonato di calcio: la somministrazione concomitante di carbonato di calcio (una dose singola da 1500 mg) non ha alterato la farmacocinetica di cinacalcet.

Sevelamer: la somministrazione concomitante di sevelamer (2400 mg t.i.d.) non ha influenzato la farmacocinetica di cinacalcet.

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

Effetto di cinacalcet su altri medicinali

Medicinali metabolizzati dall'enzima P450 2D6 (CYP2D6): cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6. Nel caso in cui si somministri Parareg contemporaneamente a medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, titolati individualmente e con un ristretto indice terapeutico (per es. flecainide, propafenone, metoprololo somministrato per l'insufficienza cardiaca, desipramina, nortriptilina, clomipramina) potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose dei medicinali assunti in concomitanza (vedere paragrafo 4.4).

Desipramina: la somministrazione concomitante di 90 mg di Parareg qd con 50 mg di desipramina, un antidepressivo triciclico metabolizzato principalmente dal CYP2D6, ha determinato un aumento significativo della concentrazione della desipramina di 3,6 volte (IC al 90%: 3,0 - 4,4) nei metabolizzatori rapidi.

Warfarin: dosi orali multiple di cinacalcet non hanno influenzato la farmacocinetica o la farmacodinamica di warfarin (valutate in base al tempo di protrombina e al fattore VII della coagulazione).

Il mancato effetto di cinacalcet sulla farmacocinetica di R-warfarin e di S-warfarin e l'assenza di autoinduzione in seguito a somministrazione di dosi multiple nei pazienti indica che, nell'uomo, cinacalcet non è un induttore del CYP3A4, del CYP1A2 e del CYP2C9.

Midazolam: la somministrazione concomitante di cinacalcet (90 mg) con midazolam, un substrato del CYP3A4 e del CYP3A5, per via orale (2 mg) non ha modificato la farmacocinetica di midazolam. Questi dati suggeriscono che cinacalcet non influenzi la farmacocinetica di quelle classi di farmaci che vengono metabolizzati dal CYP3A4 e CYP3A5, come alcuni farmaci immunosoppressivi, tra cui ciclosporina e tacrolimus.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati clinici provenienti dall'uso del cinacalcet in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, parto o sviluppo post-natale. Negli studi condotti su ratte e coniglie gravide non sono stati osservati effetti tossici sull'embrione e sul feto, ad eccezione di una riduzione del peso corporeo fetale nel ratto a dosi associate a tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Parareg deve essere usato durante la gravidanza solo qualora i benefici potenziali giustifichino i potenziali rischi per il feto.

Non è noto se cinacalcet venga escreto nel latte materno. Cinacalcet viene escreto nel latte di ratte in allattamento con un elevato rapporto latte/plasma. Dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici, si dovrà prendere la decisione di interrompere l'allattamento al seno oppure il trattamento con Parareg.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Iperparatiroidismo secondario

I dati presentati sono stati raccolti in studi controllati che hanno incluso 656 pazienti trattati con Parareg e 470 pazienti che hanno ricevuto placebo per un periodo massimo di 6 mesi. Gli effetti indesiderati segnalati con maggior frequenza sono stati la nausea (osservata nel 31% dei pazienti trattati con Parareg e 19% dei pazienti del gruppo placebo) e il vomito (osservato nel 27% dei pazienti trattati con Parareg e 15% dei pazienti del gruppo placebo). La nausea e il vomito erano di entità lieve o moderata e hanno avuto un carattere transitorio nella maggior parte dei pazienti. L'interruzione della terapia per effetti indesiderati è stata causata soprattutto dalla nausea (1% con placebo e 5% con cinacalcet) e dal vomito (< 1% con placebo e 4% con cinacalcet).

Le reazioni avverse, definite come eventi avversi considerati almeno possibilmente attribuibili al trattamento con cinacalcet in base alla valutazione della miglior evidenza di causalità e segnalate con maggiore frequenza rispetto al placebo negli studi clinici in doppio cieco, sono di seguito elencate secondo la seguente convenzione: molto comuni (> 1/10); comuni (> 1/100, < 1/10); non comuni (> 1/1.000, < 1/100); rare (> 1/10.000, < 1/1.000); molto rare (< 1/10.000).

Alterazioni del sistema immunitario

Non comuni: reazioni di ipersensibilità

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Comuni: anoressia

Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: capogiri, parestesia

Non comuni: convulsioni

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea, vomito

Non comuni: dispepsia, diarrea

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Comuni: mialgia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Comuni: astenia

Indagini diagnostiche

Comuni: ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4), riduzione dei livelli di testosterone (vedere paragrafo 4.4).

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

Il profilo di sicurezza di Parareg in queste popolazioni di pazienti è generalmente sovrapponibile a quello osservato nei pazienti con nefropatia cronica. Le più frequenti reazioni avverse da farmaco in queste popolazioni di pazienti sono state nausea e vomito.

Esperienza post-marketing

In studi di farmacovigilanza post-marketing, sono stati riportati casi isolati, idiosincratichi di ipotensione e/o di peggioramento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, trattati con cinacalcet.

4.9 Sovradosaggio

In pazienti sottoposti a dialisi sono state somministrate dosi fino a 300 mg una volta al giorno senza che abbiano causato problemi di sicurezza.

Il sovradosaggio di Parareg può portare a ipocalcemia. In caso di sovradosaggio è necessario monitorare i pazienti al fine di rilevare eventuali segni e sintomi di ipocalcemia e instaurare un trattamento sintomatico e di supporto. Poichè cinacalcet si lega in larga parte alle proteine, l'emodialisi non rappresenta un trattamento efficace in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiparatiroidici. Codice ATC: H05BX01

Meccanismo d'azione

Il recettore sensibile al calcio sulla superficie delle cellule principali della paratiroide è il principale regolatore della secrezione di paratormone (PTH). Cinacalcet è un calciomimetico che, aumentando la sensibilità del recettore sensibile al calcio nei confronti del calcio extracellulare, riduce direttamente i livelli di PTH. La riduzione del PTH è associata a un concomitante calo dei livelli sierici di calcio.

La diminuzione dei livelli di PTH è correlata alla concentrazione di cinacalcet. Il PTH inizia a diminuire subito dopo la somministrazione, raggiungendo il nadir circa 2-6 ore dopo, in corrispondenza della C_{max} di cinacalcet. In seguito, mentre si riducono i livelli di cinacalcet, i livelli di PTH aumentano fino a 12-ore dopo la somministrazione, la soppressione del PTH rimane poi approssimativamente costante, fino al termine dell'intervallo fra le somministrazioni (ogni 24-ore). Negli studi clinici su Parareg i livelli di PTH sono stati misurati al termine dell'intervallo tra una dose e la successiva.

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

Iperparatiroidismo secondario

Nei pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (ESRD) e iperparatiroidismo secondario non controllato sottoposti a dialisi sono stati condotti tre studi clinici in doppio cieco e controllati verso placebo della durata di 6 mesi (n = 1136). I dati demografici e le valutazioni basali erano tipici della popolazione di pazienti in dialisi con iperparatiroidismo secondario. Le concentrazioni basali di PTH intatto (iPTH) nei 3 studi erano rispettivamente di 733 e 683 pg/ml (77,8 e 72,4 pmol/l) per i pazienti trattati con cinacalcet e per quelli che avevano ricevuto il placebo. Al momento di iniziare lo studio, il 66% dei pazienti era trattato con vitamina D e più del 90% dei pazienti era trattato con chelanti del fosfato. Nei pazienti trattati con cinacalcet sono state osservate riduzioni significative dell'iPTH, del prodotto calcio-fosforo sierico ($Ca \times P$), del calcio e del fosforo rispetto ai pazienti trattati con la terapia standard che avevano ricevuto il placebo; i risultati erano sovrapponibili in tutti e tre gli studi. Nei tre studi, l'endpoint primario (la percentuale di pazienti con una concentrazione di iPTH ≤ 250 pg/ml [$\leq 26,5$ pmol/l]) è stato raggiunto dal 41%, 46% e 35% dei pazienti trattati con cinacalcet e dal 4%, 7% e 6% dei pazienti che avevano ricevuto il placebo. All'incirca il 60% dei pazienti trattati con cinacalcet ha raggiunto una riduzione $\geq 30\%$ dei livelli di iPTH e questo effetto è stato registrato per qualsiasi livello basale di iPTH. Le riduzioni medie del prodotto $Ca \times P$, della calcemia e della fosforemia sono state rispettivamente del 14%, 7% e 8%.

Le riduzioni dell'iPTH e del prodotto $Ca \times P$ si sono mantenute nel corso di trattamenti durati fino a 12 mesi. Cinacalcet ha ridotto l'iPTH, il prodotto $Ca \times P$, il calcio e il fosforo indipendentemente dal livello basale di iPTH o di prodotto $Ca \times P$ e a prescindere dalla modalità di dialisi (dialisi peritoneale o emodialisi), dalla durata della dialisi o dalla eventuale somministrazione di vitamina D.

La riduzione del PTH era associata a una riduzione non significativa dei marcatori del metabolismo osseo (fosfatasi alcalina ossea, N-telopeptide, turnover osseo e fibrosi ossea). Esaminando a posteriori i dati aggregati degli studi clinici a 6 e 12 mesi, le stime di Kaplan-Meier relative a fratture ossee e paratiroidectomia erano più basse nel gruppo trattato con cinacalcet rispetto a quello di controllo.

Studi clinici in pazienti con insufficienza renale cronica ed iperparatiroidismo secondario, non in dialisi, hanno indicato che cinacalcet ha ridotto i livelli di PTH in modo simile a quanto osservato nei pazienti con ESRD e iperparatiroidismo secondario in dialisi. Non sono state tuttavia ancora stabilite l'efficacia, la sicurezza, le dosi ottimali e gli obiettivi di trattamento nei pazienti con insufficienza

renale pre-dialisi. Questi studi dimostrano che i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, trattati con cinacalcet, presentano un più elevato rischio di ipocalcemia rispetto ai pazienti con ESRD in dialisi, trattati con cinacalcet: ciò potrebbe essere dovuto ai più bassi livelli di calcio basali e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

In uno studio clinico 46 pazienti (29 con carcinoma paratiroideo, 17 con iperparatiroidismo primario [che non avevano risposto o avevano controindicazioni alla paratiroidectomia]) hanno ricevuto cinacalcet fino a 3 anni (in media 328 giorni i pazienti con carcinoma paratiroideo e 347 giorni i pazienti con iperparatiroidismo primario). Cinacalcet è stato somministrato a dosi da 30 mg due volte al giorno a 90 mg quattro volte al giorno. L'endpoint primario dello studio era una riduzione della calcemia di ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Nei pazienti con carcinoma paratiroideo la calcemia media è diminuita da 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (da 3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l) mentre nei pazienti con iperparatiroidismo primario la calcemia è diminuita da 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l). Diciotto dei 29 pazienti (62%) con carcinoma paratiroideo e 15 su 17 pazienti (88%) con iperparatiroidismo primario hanno ottenuto una riduzione della calcemia ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di Parareg, si raggiunge la concentrazione plasmatica massima di cinacalcet in circa 2-6 ore.

In base ai confronti tra studi, è stato stimato che cinacalcet abbia una biodisponibilità assoluta in soggetti a digiuno pari a circa il 20-25%. La somministrazione di Parareg con i pasti determina un aumento della biodisponibilità di cinacalcet di circa il 50-80%. Gli aumenti della concentrazione plasmatica di cinacalcet sono simili, indipendentemente dal contenuto di grassi degli alimenti.

Dopo l'assorbimento, le concentrazioni di cinacalcet diminuiscono in modo bifasico, con un'emivita iniziale di circa 6 ore e un'emivita terminale di 30-40 ore. I livelli di Cinacalcet allo steady state vengono raggiunti entro 7 giorni, con un accumulo minimo. La AUC e la C_{max} di cinacalcet aumentano più o meno linearmente nel range posologico da 30 a 180 mg una volta al giorno. L'assorbimento è saturato a dosi superiori a 200 mg, probabilmente a causa della limitata solubilità. La farmacocinetica di cinacalcet non varia nel tempo. Il volume di distribuzione è elevato (circa 1000 litri), indicando un'ampia distribuzione. Cinacalcet è legato alle proteine del plasma per circa il 97% e si distribuisce molto poco negli eritrociti.

Cinacalcet viene metabolizzato da diversi enzimi, soprattutto dal CYP3A4 e dal CYP1A2 (il contributo del CYP1A2 non è stato ancora caratterizzato clinicamente). I principali metaboliti circolanti sono inattivi.

I dati *in vitro* mostrano che cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6, ma alle concentrazioni raggiunte con dosi terapeutiche non inibisce altri enzimi CYP inclusi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 o gli induttori del CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Dopo la somministrazione a volontari sani di una dose di 75 mg marcata radioattivamente, cinacalcet è stato rapidamente e largamente metabolizzato mediante ossidazione e successiva coniugazione. L'escrezione renale dei metaboliti è stata la prevalente via di eliminazione della radioattività. Circa l'80% della dose è stata recuperata nelle urine e il 15% nelle feci.

Anziani: non esistono differenze clinicamente rilevanti della farmacocinetica di cinacalcet dovute all'età.

Insufficienza renale: il profilo farmacocinetico di cinacalcet nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave e in quelli in emodialisi o in dialisi peritoneale è simile a quello rilevato in volontari sani.

Insufficienza epatica: l'insufficienza epatica lieve non ha influenzato in modo particolare la farmacocinetica di cinacalcet. Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, la AUC media di cinacalcet è stata all'incirca 2 volte più elevata in soggetti con insufficienza moderata e circa 4 volte superiore in soggetti con insufficienza grave. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave l'emivita media di cinacalcet è più lunga rispettivamente del 33% e del 70%. Il legame di cinacalcet alle proteine non viene influenzato dall'insufficienza epatica. Dal momento che la dose viene titolata per ciascun soggetto in base ai parametri di sicurezza e di efficacia, nei pazienti con insufficienza epatica non è necessario alcun ulteriore aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso: la clearance di cinacalcet nelle donne potrebbe essere più bassa che negli uomini. Dal momento che la dose viene titolata individualmente, non sono necessarie ulteriori correzioni della dose dovute al sesso.

Bambini e adolescenti: la farmacocinetica di cinacalcet non è stata studiata in pazienti di età < 18 anni.

Fumo: la clearance di cinacalcet è più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori, probabilmente a causa dell'induzione del metabolismo mediato dal CYP1A2. Il fatto che un paziente inizi o smetta di fumare potrebbe influenzare i livelli plasmatici di cinacalcet e rendere pertanto necessaria una correzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cinacalcet non si è dimostrato teratogeno nel coniglio in seguito alla somministrazione di dosi che, in base alla AUC, erano pari a 0,4 volte la dose massima nell'uomo per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (180 mg al giorno). In base ai dati della AUC, la dose non teratogena nel ratto è stata 4,4 volte superiore alla dose massima per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario. Non sono stati rilevati effetti sulla fertilità nei maschi o nelle femmine in seguito a esposizioni anche 4 volte superiori alla dose di 180 mg/die usata nell'uomo (i margini di sicurezza nella piccola popolazione di pazienti trattati con una dose terapeutica massima di 360 mg/die sarebbero all'incirca la metà di quelli sopra indicati).

Nelle ratte gravide è stata rilevata una leggera diminuzione del peso corporeo e dell'assunzione di alimenti alla dose più elevata. Nel ratto è stata osservata una riduzione del peso dei feti a dosi per cui le madri avevano presentato un'ipocalcemia grave. È stato dimostrato che nel coniglio il cinacalcet attraversa la barriera placentare.

Cinacalcet non ha mostrato alcun potenziale genotossico o cancerogeno. I margini di sicurezza rilevati negli studi di tossicologia sono ristretti a causa dell'ipocalcemia dose-limitante osservata nei modelli animali sperimentali. Cataratta e opacità del cristallino sono state osservate negli studi di tossicologia e cancerogenesi a dosi ripetute effettuati nei roditori, ma non nei cani o nelle scimmie o negli studi clinici dove la formazione di cataratta veniva monitorata. Nei roditori è nota la comparsa di cataratta a seguito di ipocalcemia.

In studi *in vitro*, i valori CI_{50} per il trasportatore della serotonina e per i canali K_{ATP} sono risultati, rispettivamente, 7 e 1 volte superiori alla CE_{50} per il recettore sensibile al calcio, ottenuti nelle stesse condizioni sperimentali. La rilevanza clinica non è nota, tuttavia, la possibilità che cinacalcet agisca su questi target secondari non può essere completamente esclusa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina

Povidone
Crosopovidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Cera carnauba
Opadry II verde: (lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio biossido [E171], glicerolo triacetato, indigotina [E132], ossido di ferro giallo [E172])
Opadry chiaro: (ipromellosa, macrogol)
Opacode nero, inchiostro di stampa: (gomma lacca, ossido di ferro nero [E172])

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 4 anni.
Flacone: 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Aclar/PVC/PVAc/alluminio contenente 14 compresse. Confezioni da 1 blister (14 compresse), 2 blister (28 compresse) o 6 blister (84 compresse).

Flacone in polietilene ad alta densità con elemento contenente materiale essiccante, spirale in poliestere e coperchio di sicurezza per bambini in polipropilene con chiusura interna per induzione, confezionato in una scatola di cartone. Ciascun flacone contiene 30 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Donatè Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

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

EU/1/04/293/005-007
EU/1/04/293/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Ottobre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 90 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 90 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

90 mg: compresse rivestite con film, ovali, di colore verde chiaro, con la dicitura "AMGLEN" su un lato e "90" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.3 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento.

Parareg può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con:

- carcinoma paratiroideo.
- iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio (in accordo con le relative linee guida di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale. Si raccomanda di assumere Parareg durante i pasti o subito dopo il pasto, gli studi clinici hanno infatti dimostrato che la biodisponibilità del cinacalcet è maggiore se assunto insieme agli alimenti (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse devono essere assunte intere e senza essere divise.

Insufficienza epatica

Non è necessario modificare la dose iniziale. Parareg deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave e il trattamento deve essere controllato attentamente durante la titolazione della dose e nel corso della terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Iperparatiroidismo secondario

Adulti e anziani (> 65 anni)

La dose iniziale raccomandata per gli adulti è pari a 30 mg una volta al giorno. Al fine di raggiungere nei pazienti in dialisi una concentrazione di paratormone (PTH) compresa tra 150 e 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) (saggio del paratormone intatto - iPTH), la dose di Parareg deve essere aumentata

gradualmente ogni 2-4 settimane, fino a una dose massima giornaliera di 180 mg. La determinazione dei livelli di PTH deve essere fatta almeno 12-ore dopo la somministrazione di Parareg. Si raccomanda di fare riferimento alle attuali linee guida di trattamento.

Dopo l'inizio del trattamento con Parareg o dopo una modifica della dose occorre determinare il PTH entro 1-4 settimane. Durante la terapia di mantenimento il PTH deve essere monitorato all'incirca ogni 1-3 mesi. Per misurare i livelli di PTH, può essere usato sia il saggio del paratormone intatto (iPTH) sia quello del paratormone biointatto (biPTH); il trattamento con Parareg non altera il rapporto tra PTH intatto e PTH biointatto.

Le informazioni concernenti il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di cinacalcet sono riportate nel paragrafo 5.1.

Durante la titolazione della dose è necessario misurare i livelli di calcio sierici frequentemente, comunque entro una settimana dall'inizio del trattamento con Parareg o da una modifica della dose. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, i livelli di calcio sierici dovranno essere misurati circa ogni mese. Qualora i livelli di calcio sierici dovessero diminuire al di sotto del range di normalità, sarà necessario prendere appropriate misure (vedere paragrafo 4.4). La terapia concomitante a base di chelanti del fosfato e/o vitamina D deve essere corretta secondo necessità.

Bambini e adolescenti

Nei pazienti di età inferiore a 18 anni la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora stabilite.

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

Adulti e anziani (> 65 anni)

La dose iniziale di Parareg raccomandata nell'adulto è pari a 30 mg due volte al giorno. La dose di Parareg deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane con la seguente sequenza posologica: 30 mg due volte al giorno, 60 mg due volte al giorno, 90 mg due volte al giorno e 90 mg tre o quattro volte al giorno come necessario per ridurre la concentrazione di calcio sierica fino al limite superiore della norma o al di sotto di tale valore. La dose massima usata negli studi clinici è stata di 90 mg quattro volte al giorno.

Dopo l'inizio del trattamento con Parareg o dopo una modifica della dose occorre determinare il calcio sierico entro una settimana. Dopo aver stabilito la dose di mantenimento, la calcemia dovrà essere misurata ogni 2-3 mesi. A seguito della titolazione di Parareg fino alla dose massima, si deve monitorare il calcio sierico a intervalli periodici; nel caso in cui non fosse possibile mantenere una riduzione clinicamente rilevante dei livelli sierici di calcio, si dovrà considerare un'interruzione della terapia con Parareg (vedere paragrafo 5.1).

Bambini e adolescenti

Nei pazienti di età inferiore a 18 anni la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora stabilite.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Convulsioni

In tre studi clinici condotti in pazienti con nefropatia cronica (CKD) in dialisi, nel 5% dei soggetti in entrambi i gruppi di trattamento Parareg e placebo alla valutazione basale era stata riferita una storia di

disturbi di tipo convulsivo. In questi studi, sono state osservate convulsioni nell'1,4% dei pazienti trattati con Parareg e nello 0,4% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Sebbene non sia chiaro il motivo della diversa incidenza osservata di convulsioni, riduzioni significative dei livelli sierici di calcio determinano un abbassamento della soglia di insorgenza.

Ipotensione e/o peggioramento dell'insufficienza cardiaca

In studi di farmacovigilanza post-marketing sono stati riportati casi isolati, idiosincratici di ipotensione e/o di peggioramento di insufficienza cardiaca in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, per i quali una correlazione causale con cinacalcet non poteva essere completamente esclusa e che potevano essere mediati da riduzioni dei livelli sierici di calcio. I dati di uno studio clinico hanno dimostrato che nel 7% dei pazienti trattati con cinacalcet e nel 12% di pazienti trattati con placebo si è verificata ipotensione, e nel 2% dei pazienti trattati con cinacalcet o placebo si è verificata insufficienza cardiaca.

Calcio sierico

Il trattamento con Parareg non deve essere intrapreso in pazienti con una calcemia (corretta per l'albumina) più bassa del limite inferiore del range di normalità. Poiché cinacalcet riduce il calcio sierico, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare un'eventuale ipocalcemia (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con CKD sottoposti a dialisi ai quali veniva somministrato Parareg sono stati riscontrati valori di calcemia inferiori a 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) nel 4% delle misurazioni effettuate. Per elevare la concentrazione di calcio nel siero in caso di ipocalcemia, è possibile somministrare chelanti del fosfato contenenti calcio, vitamina D e/o correggere le concentrazioni di calcio nella soluzione dialitica. In caso di persistenza dell'ipocalcemia è necessario ridurre la dose di Parareg o interrompere la somministrazione. Parestesie, mialgie, crampi, tetania e convulsioni sono tra le possibili manifestazioni di ipocalcemia.

Cinacalcet non è indicato nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi. In sperimentazioni cliniche, in pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi, trattati con cinacalcet, si è evidenziato un aumento del rischio di ipocalcemia (livelli sierici di calcio <8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) rispetto a pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi, trattati con cinacalcet, che può essere dovuto a livelli sierici di calcio al basale inferiori e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

Generali

Se il paratormone viene soppresso cronicamente a livelli di iPTH circa 1,5 volte al di sotto del limite superiore di normalità, è possibile che si sviluppi malattia adinamica dell'osso. Se nei pazienti trattati con Parareg i livelli di iPTH scendono al di sotto dell'obiettivo raccomandato, è necessario ridurre la dose di Parareg e/o di vitamina D o interrompere il trattamento.

Livelli di testosterone

Nei pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (ESRD) i livelli di testosterone sono spesso inferiori al range di normalità. In uno studio clinico condotto in pazienti con ESRD sottoposti a dialisi, dopo 6 mesi di trattamento è stata osservata una diminuzione mediana dei livelli di testosterone libero del 31,3% nei pazienti trattati con Parareg e del 16,3% nei pazienti che ricevevano placebo.

Una fase di estensione in aperto di questo studio non ha dimostrato ulteriori riduzioni delle concentrazioni di testosterone libero e totale in pazienti trattati con Parareg per un periodo di 3 anni. La rilevanza clinica di queste riduzioni del testosterone sierico non è nota.

Insufficienza epatica

Poiché nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (classificazione di Child-Pugh) si possono raggiungere livelli plasmatici di cinacalcet 2-4 volte superiori, Parareg deve essere usato con

cautela in questi pazienti e il trattamento deve essere controllato attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni

È necessario esercitare cautela nella somministrazione di Parareg contemporaneamente a potenti inibitori o induttori del CYP3A4 e/o del CYP1A2. In questo caso potrebbe essere necessaria una correzione della dose di Parareg (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela in caso di concomitante somministrazione di Parareg e medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, titolati individualmente e con un ristretto indice terapeutico. In questo caso potrebbe essere necessaria una correzione della dose dei medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

I livelli plasmatici di cinacalcet potrebbero essere più bassi nei fumatori a causa dell'induzione del metabolismo mediato dal CYP1A2. Potrebbe essere necessaria una correzione della dose nel caso in cui il paziente inizi o smetta di fumare nel corso del trattamento con cinacalcet (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su cinacalcet

Il cinacalcet viene metabolizzato in parte dall'enzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di 200 mg bid di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento dei livelli di cinacalcet di circa 2 volte. Una correzione della dose di Parareg potrebbe essere necessaria nel caso in cui un paziente trattato con Parareg inizi o interrompa una terapia con un potente inibitore (per es. ketoconazolo, itraconazolo, telitromicina, voriconazolo e ritonavir) o induttore (per es. rifampicina) di questo enzima (vedere paragrafo 4.4).

I dati *in vitro* indicano che cinacalcet viene in parte metabolizzato dal CYP1A2. Il fumo induce il CYP1A2; è stato osservato che la clearance del cinacalcet è stata del 36-38% più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori. L'effetto dei potenti inibitori del CYP1A2 (per es. fluvoxamina, ciprofloxacina) sui livelli plasmatici di cinacalcet non è stato studiato. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui il paziente inizi o smetta di fumare, oppure in caso di inizio o interruzione di un trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP1A2.

Carbonato di calcio: la somministrazione concomitante di carbonato di calcio (una dose singola da 1500 mg) non ha alterato la farmacocinetica di cinacalcet.

Sevelamer: la somministrazione concomitante di sevelamer (2400 mg t.i.d.) non ha influenzato la farmacocinetica di cinacalcet.

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

Effetto di cinacalcet su altri medicinali

Medicinali metabolizzati dall'enzima P450 2D6 (CYP2D6): cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6. Nel caso in cui si somministri Parareg contemporaneamente a medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2D6, titolati individualmente e con un ristretto indice terapeutico (per es. flecainide, propafenone, metoprololo somministrato per l'insufficienza cardiaca, desipramina, nortriptilina, clomipramina) potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose dei medicinali assunti in concomitanza (vedere paragrafo 4.4).

Desipramina: la somministrazione concomitante di 90 mg di Parareg qd con 50 mg di desipramina, un antidepressivo triciclico metabolizzato principalmente dal CYP2D6, ha determinato un aumento

significativo della concentrazione della desipramina di 3,6 volte (IC al 90%: 3,0 - 4,4) nei metabolizzatori rapidi.

Warfarin: dosi orali multiple di cinacalcet non hanno influenzato la farmacocinetica o la farmacodinamica di warfarin (valutate in base al tempo di protrombina e al fattore VII della coagulazione).

Il mancato effetto di cinacalcet sulla farmacocinetica di R-warfarin e di S-warfarin e l'assenza di autoinduzione in seguito a somministrazione di dosi multiple nei pazienti indica che, nell'uomo, cinacalcet non è un induttore del CYP3A4, del CYP1A2 e del CYP2C9.

Midazolam: la somministrazione concomitante di cinacalcet (90 mg) con midazolam, un substrato del CYP3A4 e del CYP3A5, per via orale (2 mg) non ha modificato la farmacocinetica di midazolam. Questi dati suggeriscono che cinacalcet non influenzi la farmacocinetica di quelle classi di farmaci che vengono metabolizzati dal CYP3A4 e CYP3A5, come alcuni farmaci immunosoppressivi tra cui ciclosporina e tacrolimus.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati clinici provenienti dall'uso del cinacalcet in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, parto o sviluppo post-natale. Negli studi condotti su ratte e coniglie gravide non sono stati osservati effetti tossici sull'embrione e sul feto, ad eccezione di una riduzione del peso corporeo fetale nel ratto a dosi associate a tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Parareg deve essere usato durante la gravidanza solo qualora i benefici potenziali giustifichino i potenziali rischi per il feto.

Non è noto se cinacalcet venga escreto nel latte materno. Cinacalcet viene escreto nel latte di ratte in allattamento con un elevato rapporto latte/plasma. Dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici, si dovrà prendere la decisione di interrompere l'allattamento al seno oppure il trattamento con Parareg.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Iperparatiroidismo secondario

I dati presentati sono stati raccolti in studi controllati che hanno incluso 656 pazienti trattati con Parareg e 470 pazienti che hanno ricevuto placebo per un periodo massimo di 6 mesi. Gli effetti indesiderati segnalati con maggior frequenza sono stati la nausea (osservata nel 31% dei pazienti trattati con Parareg e 19% dei pazienti del gruppo placebo) e il vomito (osservato nel 27% dei pazienti trattati con Parareg e 15% dei pazienti del gruppo placebo). La nausea e il vomito erano di entità lieve o moderata e hanno avuto un carattere transitorio nella maggior parte dei pazienti. L'interruzione della terapia per effetti indesiderati è stata causata soprattutto dalla nausea (1% con placebo e 5% con cinacalcet) e dal vomito (< 1% con placebo e 4% con cinacalcet).

Le reazioni avverse, definite come eventi avversi considerati almeno possibilmente attribuibili al trattamento con cinacalcet in base alla valutazione della miglior evidenza di causalità e segnalate con maggiore frequenza rispetto al placebo negli studi clinici in doppio cieco, sono di seguito elencate secondo la seguente convenzione: molto comuni (> 1/10); comuni (> 1/100, < 1/10); non comuni (> 1/1.000, < 1/100); rare (> 1/10.000, < 1/1.000); molto rare (< 1/10.000).

Alterazioni del sistema immunitario

Non comuni: reazioni di ipersensibilità

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Comuni: anoressia

Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: capogiri, parestesia

Non comuni: convulsioni

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea, vomito

Non comuni: dispepsia, diarrea

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Comuni: mialgia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Comuni: astenia

Indagini diagnostiche

Comuni: ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4), riduzione dei livelli di testosterone (vedere paragrafo 4.4).

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

Il profilo di sicurezza di Parareg in queste popolazioni di pazienti è generalmente sovrapponibile a quello osservato nei pazienti con nefropatia cronica. Le più frequenti reazioni avverse da farmaco in queste popolazioni di pazienti sono state nausea e vomito.

Esperienza post-marketing

In studi di farmacovigilanza post-marketing, sono stati riportati casi isolati, idiosincratichi di ipotensione e/o di peggioramento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca, trattati con cinacalcet.

4.9 Sovradosaggio

In pazienti sottoposti a dialisi sono state somministrate dosi fino a 300 mg una volta al giorno senza che abbiano causato problemi di sicurezza.

Il sovradosaggio di Parareg può portare a ipocalcemia. In caso di sovradosaggio è necessario monitorare i pazienti al fine di rilevare eventuali segni e sintomi di ipocalcemia e instaurare un trattamento sintomatico e di supporto. Poiché cinacalcet si lega in larga parte alle proteine, l'emodialisi non rappresenta un trattamento efficace in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiparatiroidi. Codice ATC: H05BX01

Meccanismo d'azione

Il recettore sensibile al calcio sulla superficie delle cellule principali della paratiroide è il principale regolatore della secrezione di paratormone (PTH). Cinacalcet è un calciomimetico che, aumentando la

sensibilità del recettore sensibile al calcio nei confronti del calcio extracellulare, riduce direttamente i livelli di PTH. La riduzione del PTH è associata a un concomitante calo dei livelli sierici di calcio.

La diminuzione dei livelli di PTH è correlata alla concentrazione di cinacalcet. Il PTH inizia a diminuire subito dopo la somministrazione, raggiungendo il nadir circa 2-6 ore dopo, in corrispondenza della C_{max} di cinacalcet. In seguito, mentre si riducono i livelli di cinacalcet, i livelli di PTH aumentano fino a 12 ore dopo la somministrazione, la soppressione del PTH rimane poi approssimativamente costante, fino al termine dell'intervallo fra le somministrazioni (ogni 24 ore). Negli studi clinici su Parareg i livelli di PTH sono stati misurati al termine dell'intervallo tra una dose e la successiva.

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

Iperparatiroidismo secondario

Nei pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (ESRD) e iperparatiroidismo secondario non controllato sottoposti a dialisi sono stati condotti tre studi clinici in doppio cieco e controllati verso placebo della durata di 6 mesi (n = 1136). I dati demografici e le valutazioni basali erano tipici della popolazione di pazienti in dialisi con iperparatiroidismo secondario. Le concentrazioni basali di PTH intatto (iPTH) nei 3 studi erano rispettivamente di 733 e 683 pg/ml (77,8 e 72,4 pmol/l) per i pazienti trattati con cinacalcet e per quelli che avevano ricevuto il placebo. Al momento di iniziare lo studio, il 66% dei pazienti era trattato con vitamina D e più del 90% dei pazienti era trattato con chelanti del fosfato. Nei pazienti trattati con cinacalcet sono state osservate riduzioni significative dell'iPTH, del prodotto calcio-fosforo sierico (Ca x P), del calcio e del fosforo rispetto ai pazienti trattati con la terapia standard che avevano ricevuto il placebo; i risultati erano sovrapponibili in tutti e tre gli studi. Nei tre studi, l'endpoint primario (la percentuale di pazienti con una concentrazione di iPTH ≤ 250 pg/ml [$\leq 26,5$ pmol/l]) è stato raggiunto dal 41%, 46% e 35% dei pazienti trattati con cinacalcet e dal 4%, 7% e 6% dei pazienti che avevano ricevuto il placebo. All'incirca il 60% dei pazienti trattati con cinacalcet ha raggiunto una riduzione $\geq 30\%$ dei livelli di iPTH e questo effetto è stato registrato per qualsiasi livello basale di iPTH. Le riduzioni medie del prodotto Ca x P, della calcemia e della fosforemia sono state rispettivamente del 14%, 7% e 8%.

Le riduzioni dell'iPTH e del prodotto Ca x P si sono mantenute nel corso di trattamenti durati fino a 12 mesi. Cinacalcet ha ridotto l'iPTH, il prodotto Ca x P, il calcio e il fosforo indipendentemente dal livello basale di iPTH o di prodotto Ca x P e a prescindere dalla modalità di dialisi (dialisi peritoneale o emodialisi), dalla durata della dialisi o dalla eventuale somministrazione di vitamina D.

La riduzione del PTH era associata a una riduzione non significativa dei marcatori del metabolismo osseo (fosfatasi alcalina ossea, N-telopeptide, turnover osseo e fibrosi ossea). Esaminando a posteriori i dati aggregati degli studi clinici a 6 e 12 mesi, le stime di Kaplan-Meier relative a fratture ossee e paratiroidectomia erano più basse nel gruppo trattato con cinacalcet rispetto a quello di controllo.

Studi clinici in pazienti con insufficienza renale cronica ed iperparatiroidismo secondario, non in dialisi, hanno indicato che cinacalcet ha ridotto i livelli di PTH in modo simile a quanto osservato nei pazienti con ESRD e iperparatiroidismo secondario in dialisi. Non sono state tuttavia ancora stabilite l'efficacia, la sicurezza, le dosi ottimali e gli obiettivi di trattamento nei pazienti con insufficienza renale pre-dialisi. Questi studi dimostrano che i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, trattati con cinacalcet, presentano un più elevato rischio di ipocalcemia rispetto ai pazienti con ESRD in dialisi, trattati con cinacalcet: ciò potrebbe essere dovuto ai più bassi livelli di calcio basali e/o alla presenza di una residua funzionalità renale.

Carcinoma paratiroideo ed iperparatiroidismo primario

In uno studio clinico 46 pazienti (29 con carcinoma paratiroideo, 17 con iperparatiroidismo primario [che non avevano risposto o avevano controindicazioni alla paratiroidectomia]), hanno ricevuto cinacalcet fino a 3 anni (in media 328 giorni i pazienti con carcinoma paratiroideo e 347 giorni i

pazienti con iperparatiroidismo primario). Cinacalcet è stato somministrato a dosi da 30 mg due volte al giorno a 90 mg quattro volte al giorno. L'endpoint primario dello studio era una riduzione della calcemia di ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Nei pazienti con carcinoma paratiroideo la calcemia media è diminuita da 14,1 mg/dl a 12,4 mg/dl (da 3,5 mmol/l a 3,1 mmol/l) mentre nei pazienti con iperparatiroidismo primario la calcemia è diminuita da 12,7 mg/dl a 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l a 2,6 mmol/l). Diciotto dei 29 pazienti (62%) con carcinoma paratiroideo e 15 su 17 pazienti (88%) con iperparatiroidismo primario hanno ottenuto una riduzione della calcemia ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di Parareg, si raggiunge la concentrazione plasmatica massima di cinacalcet in circa 2-6 ore.

In base ai confronti tra studi, è stato stimato che cinacalcet abbia una biodisponibilità assoluta in soggetti a digiuno pari a circa il 20-25%. La somministrazione di Parareg con i pasti determina un aumento della biodisponibilità di cinacalcet di circa il 50-80%. Gli aumenti della concentrazione plasmatica di cinacalcet sono simili, indipendentemente dal contenuto di grassi degli alimenti.

Dopo l'assorbimento, le concentrazioni di cinacalcet diminuiscono in modo bifasico, con un'emivita iniziale di circa 6 ore e un'emivita terminale di 30-40 ore. I livelli di Cinacalcet allo steady state vengono raggiunti entro 7 giorni, con un accumulo minimo. La AUC e la C_{max} di cinacalcet aumentano più o meno linearmente nel range posologico da 30 a 180 mg una volta al giorno. L'assorbimento è saturato a dosi superiori a 200 mg, probabilmente a causa della limitata solubilità. La farmacocinetica di cinacalcet non varia nel tempo. Il volume di distribuzione è elevato (circa 1000 litri), indicando un'ampia distribuzione. Cinacalcet è legato alle proteine del plasma per circa il 97% e si distribuisce molto poco negli eritrociti.

Cinacalcet viene metabolizzato da diversi enzimi, soprattutto dal CYP3A4 e dal CYP1A2 (il contributo del CYP1A2 non è stato ancora caratterizzato clinicamente). I principali metaboliti circolanti sono inattivi.

I dati *in vitro* mostrano che cinacalcet è un potente inibitore del CYP2D6, ma alle concentrazioni raggiunte con dosi terapeutiche non inibisce altri enzimi CYP inclusi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 o gli induttori del CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Dopo la somministrazione a volontari sani di una dose di 75 mg marcata radioattivamente, cinacalcet è stato rapidamente e largamente metabolizzato mediante ossidazione e successiva coniugazione. L'escrezione renale dei metaboliti è stata la prevalente via di eliminazione della radioattività. Circa l'80% della dose è stata recuperata nelle urine e il 15% nelle feci.

Anziani: non esistono differenze clinicamente rilevanti della farmacocinetica di cinacalcet dovute all'età.

Insufficienza renale: il profilo farmacocinetico di cinacalcet nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave e in quelli in emodialisi o in dialisi peritoneale è simile a quello rilevato in volontari sani.

Insufficienza epatica: l'insufficienza epatica lieve non ha influenzato in modo particolare la farmacocinetica di cinacalcet. Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale, la AUC media di cinacalcet è stata all'incirca 2 volte più elevata in soggetti con insufficienza moderata e circa 4 volte superiore in soggetti con insufficienza grave. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave l'emivita media di cinacalcet è più lunga rispettivamente del 33% e del 70%. Il legame di cinacalcet alle proteine non viene influenzato dall'insufficienza epatica. Dal momento che la dose viene titolata per ciascun soggetto in base ai parametri di sicurezza e di efficacia, nei pazienti con insufficienza epatica non è necessario alcun ulteriore aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso: la clearance di cinacalcet nelle donne potrebbe essere più bassa che negli uomini. Dal momento che la dose viene titolata individualmente, non sono necessarie ulteriori correzioni della dose dovute al sesso.

Bambini e adolescenti: la farmacocinetica di cinacalcet non è stata studiata in pazienti di età < 18 anni.

Fumo: la clearance di cinacalcet è più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori, probabilmente a causa dell'induzione del metabolismo mediato dal CYP1A2. Il fatto che un paziente inizi o smetta di fumare potrebbe influenzare i livelli plasmatici di cinacalcet e rendere pertanto necessaria una correzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cinacalcet non si è dimostrato teratogeno nel coniglio in seguito alla somministrazione di dosi che, in base alla AUC, erano pari a 0,4 volte la dose massima nell'uomo per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (180 mg al giorno). In base ai dati della AUC, la dose non teratogena nel ratto è stata 4,4 volte superiore alla dose massima per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario. Non sono stati rilevati effetti sulla fertilità nei maschi o nelle femmine in seguito a esposizioni anche 4 volte superiori alla dose di 180 mg/die usata nell'uomo (i margini di sicurezza nella piccola popolazione di pazienti trattati con una dose terapeutica massima di 360 mg/die sarebbero all'incirca la metà di quelli sopra indicati).

Nelle ratte gravide è stata rilevata una leggera diminuzione del peso corporeo e dell'assunzione di alimenti alla dose più elevata. Nel ratto è stata osservata una riduzione del peso dei feti a dosi per cui le madri avevano presentato un'ipocalcemia grave. È stato dimostrato che nel coniglio il cinacalcet attraversa la barriera placentare.

Cinacalcet non ha mostrato alcun potenziale genotossico o cancerogeno. I margini di sicurezza rilevati negli studi di tossicologia sono ristretti a causa dell'ipocalcemia dose-limitante osservata nei modelli animali sperimentali. Cataratta e opacità del cristallino sono state osservate negli studi di tossicologia e cancerogenesi a dosi ripetute effettuati nei roditori, ma non nei cani o nelle scimmie o negli studi clinici dove la formazione di cataratta veniva monitorata. Nei roditori è nota la comparsa di cataratta a seguito di ipocalcemia.

In studi *in vitro*, i valori CI_{50} per il trasportatore della serotonina e per i canali K_{ATP} sono risultati, rispettivamente, 7 e 12 volte superiori alla CE_{50} per il recettore sensibile al calcio, ottenuti nelle stesse condizioni sperimentali. La rilevanza clinica non è nota, tuttavia, la possibilità che cinacalcet agisca su questi target secondari non può essere completamente esclusa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina
Povidone
Crospovidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Cera carnauba

Opadry II verde: (lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio biossido [E171], glicerolo triacetato, indigotina [E132], ossido di ferro giallo [E172])
Opadry chiaro: (ipromellosa, macrogol)
Opacode nero, inchiostro di stampa: (gomma lacca, ossido di ferro nero [E172])

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blisters: 4 anni.
Flacone: 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in Aclar/PVC/PVAc/alluminio contenente 14 compresse. Confezioni da 1 blister (14 compresse), 2 blister (28 compresse) o 6 blister (84 compresse).

Flacone in polietilene ad alta densità con elemento contenente materiale essiccante, spirale in poliestere e coperchio di sicurezza per bambini in polipropilene con chiusura interna per induzione, confezionato in una scatola di cartone. Ciascun flacone contiene 30 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/04/293/009-011
EU/1/04/293/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Ottobre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

ANNEX II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinal product no longer authorised

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL
RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di Farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di Farmacovigilanza, come descritto nella versione 2 presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano per la gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 9 novembre 2007 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2. della domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi ulteriore aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo alla linea guida del CHMP sui "Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore;
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio);
- su richiesta dell'EMA.

Medicinal product no longer authorised

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinal product no longer authorised

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 30 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 30 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
84 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/04/293/001-003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 30 mg compresse
Cinacalcet

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

Medicinal product no longer authorised

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 30 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 30 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/04/293/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 30 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 30 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/04/293/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 60 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 60 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
84 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/04/293/005-007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 60 mg compresse
Cinacalcet

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

Medicinal product no longer authorised

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 60 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 60 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/04/293/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 60 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 60 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU /1/04/293/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 90 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 90 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
84 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/04/293/009-011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 90 mg compresse
Cinacalcet

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

Medicinal product no longer authorised

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 90 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 90 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/04/293/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONAMENTO ESTERNO DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parareg 90 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa da 90 mg di cinacalcet (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/04/293/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinal product no longer authorised

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Parareg 30 mg compresse rivestite con film
Parareg 60 mg compresse rivestite con film
Parareg 90 mg compresse rivestite con film
Cinacalcet

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Parareg e a che cosa serve
2. Prima di usare Parareg
3. Come usare Parareg
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Parareg
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' PARAREG E A CHE COSA SERVE

Parareg agisce sul controllo dei livelli dell'ormone paratiroideo (PTH), del calcio e del fosforo del suo organismo. E' usato per il trattamento di malattie causate da problemi agli organi chiamati ghiandole paratiroidi. Le paratiroidi sono quattro piccole ghiandole che si trovano nel collo, vicino alla ghiandola tiroide e che producono l'ormone paratiroideo (PTH).

Parareg è usato:

- per trattare l'iperparatiroidismo secondario in pazienti con malattia renale in dialisi.
- per ridurre livelli elevati di calcio nel sangue (ipercalcemia) in pazienti con carcinoma paratiroideo
- per ridurre livelli elevati di calcio nel sangue (ipercalcemia) in pazienti con iperparatiroidismo primario che continuano ad avere elevati livello di calcio dopo rimozione della ghiandola paratiroide o, quando la rimozione di questa ghiandola non sia possibile.

Nell'iperparatiroidismo primario e secondario un'eccessiva quantità di PTH viene prodotta dalle ghiandole paratiroidee. Ciò può causare la perdita di calcio dall'osso, e può causare dolore osseo e fratture, problemi del sangue e della vascolatura cardiaca, calcoli renali, disturbi mentali e coma.

2. PRIMA DI USARE PARAREG

Non usi Parareg

- **NON USI** Parareg se è **allergico** (ipersensibile) a cinacalcet o ad uno degli eccipienti di Parareg.

Faccia particolare attenzione con Parareg

Prima di assumere Parareg, informi il medico se ha o se ha mai avuto:

- **convulsioni** (talvolta vengono chiamate attacchi o crisi convulsive). Il rischio di avere convulsioni è maggiore se lei ha avuto già in precedenza delle crisi.
- **Problemi al fegato.**

Durante il trattamento con Parareg, informi il medico:

- se ha iniziato o smesso di fumare poiché ciò può avere effetti sull'azione di Parareg.

Uso di Parareg con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Informi il medico se sta prendendo le seguenti medicine.

Questi farmaci possono avere effetto sull'azione di Parareg:

- medicine usate per trattare **infezioni della pelle o infezioni fungine** (ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo);
- antibiotici usati per trattare **infezioni batteriche** (telitromicina, rifampicina);
- medicine usate per trattare infezioni da **HIV e AIDS** (ritonavir).

Parareg può avere effetto sull'azione di:

- medicine usate per trattare la **depressione** (amitriptilina, desipramina, nortriptilina, clomipramina, fluvoxamina);
- medicine usate per trattare **alterazioni della frequenza cardiaca** (flecainide e propafenone);
- medicine usate per trattare **pressione elevata** (metoprololo quando somministrato per l'insufficienza cardiaca);
- antibiotici usati per trattare **infezioni batteriche** (ciprofloxacina).

Uso di Parareg con cibi e bevande

Parareg deve essere preso durante e subito dopo i pasti.

Gravidanza e allattamento

Informi sempre il medico se è in stato di gravidanza o sta pianificando una gravidanza.

Parareg non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. In caso di gravidanza, il medico potrà decidere di cambiare il suo trattamento, poiché Parareg potrebbe danneggiare il feto.

Non è noto se Parareg sia secreto nel latte materno. Il medico discuterà se è necessario interrompere l'allattamento oppure il trattamento con Parareg.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Parareg non dovrebbe influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia, si consiglia di attendere e vedere come si sente dopo aver assunto Parareg e prima di guidare o usare macchinari.

Intolleranza ad alcuni zuccheri

Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo farmaco.

3. COME USARE PARAREG

I bambini con età inferiore a 18 anni non devono assumere Parareg.

Assuma sempre Parareg seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro deve chiedere al medico o al farmacista. Il medico le dirà quanto Parareg deve assumere.

Parareg deve essere assunto per via orale durante o subito dopo i pasti. Le compresse devono essere assunte intere e senza essere divise.

Il medico le farà regolarmente degli esami del sangue durante il trattamento per valutare la risposta alla terapia e modificherà la dose, se necessario.

Se lei è in terapia per il trattamento dell'Iperparatiroidismo Secondario

La dose iniziale di Parareg è pari a 30 mg (una compressa) una volta al giorno.

Se lei è in terapia per il trattamento del carcinoma paratiroideo o per iperparatiroidismo primario

La dose iniziale di Parareg è pari a 30 mg (una compressa) due volte al giorno.

Se usa più Parareg di quanto deve

Nel caso in cui usa più Parareg di quanto deve, contatti il medico immediatamente.

Se dimentica di prendere Parareg

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha dimenticato una dose di Parareg, deve prendere la dose successiva abituale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Parareg, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Parareg può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni (osservati in più di 1 soggetto su 10 che assumono Parareg):

- nausea e vomito; questi effetti indesiderati sono di norma abbastanza lievi e di breve durata.

Effetti indesiderati riportati comunemente (osservati in più di 1 soggetto su 100 che assumono Parareg):

- capogiri
- intorpidimento o sensazione di formicolio (parestesia)
- perdita dell'appetito (anoressia)
- dolore muscolare (mialgia)
- debolezza (astenia)
- reazioni cutanee (rash)
- ridotti livelli di testosterone.

Effetti indesiderati non comuni (osservati in più di 1 soggetto su 1.000, che assumono Parareg):

- convulsioni

- difficoltà nella digestione (dispepsia)
- diarrea
- reazioni allergiche (ipersensibilità).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Se inizia ad avvertire intorpidimento o formicolio attorno alla bocca, dolori muscolari o crampi e convulsioni **deve avvertire immediatamente il medico**. Questi sintomi possono indicare che i livelli di calcio sono troppo bassi (ipocalcemia).

Dopo la somministrazione di Parareg, un numero molto esiguo di pazienti con insufficienza cardiaca ha avuto un peggioramento. Bassi valori di pressione arteriosa (ipotensione), sono stati osservati, in pochissimi casi, in questi pazienti.

Poiché i casi osservati sono così rari, non è possibile stabilire se sono dovuti a Parareg o meno.

5. COME CONSERVARE PARAREG

Tenere Parareg fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi Parareg dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

(o) Non usi Parareg dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Parareg

Il principio attivo è cinacalcet. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 30 mg, 60 mg o 90 mg di cinacalcet (come cloridrato).

Gli eccipienti sono:

- Amido di mais pregelatinizzato
- Cellulosa microcristallina
- Povidone
- Crospovidone
- Magnesio stearato
- Silice colloidale anidra.

Il rivestimento della compressa contiene:

- Cera carnauba
- Opadry verde (lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), glicerolo triacetato, Indigotina Blu (E132), ossido di ferro giallo (E172)
- Opadry chiaro (contiene ipromellosa, macrogol).

L'inchiostro di stampa contiene: gomma lacca, ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Parareg e contenuto della confezione

Parareg è una compressa verde chiaro rivestita con film. Le compresse sono di forma ovale ed hanno da un lato la dicitura "30", "60" o "90" e dall'altro la dicitura "Amgen".

Parareg è disponibile in blister contenenti compresse rivestite con film da 30 mg, 60 mg o 90 mg. Ogni scatola può contenere 14, 28 o 84 compresse confezionate in blister.

Parareg è disponibile in flaconi contenenti compresse rivestite con film da 30 mg, 60 mg o 90 mg. Ogni flacone contiene 30 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore(i):

Titolare AIC
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italia

Produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised