



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CINACALCET

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra la hormona paratiroidea.
Código ATC: H05BX01.

3.1. Farmacodinamia

El cinacalcet es un agente derivado de naftaleno con actividad calciomimética. Se postula que sensibiliza al receptor de detección de calcio de la glándula paratiroides a la acción del calcio extracelular, dando lugar a inhibición de la secreción de hormona paratiroidea (HPT), la cual se asocia a una reducción concomitante de los niveles séricos de calcio.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración por vía oral el cinacalcet se absorbe en un 20 - 25% en el tracto gastrointestinal y genera niveles séricos pico en 2 - 6 horas. Los alimentos incrementan significativamente (50 - 80%) su biodisponibilidad.

Distribución.

Se distribuye ampliamente en el organismo (Vd. 1000 l) y se une a proteínas plasmáticas en un 93 - 97%. En animales de experimentación (ratas) difunde a la leche materna y atraviesa la placenta, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

Biotransformación

Se metaboliza extensamente en el hígado vía citocromo P- 450 (isoenzimas CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2, principalmente) a productos inactivos que se excretan en un 80% por la orina y 15% con las heces.

Eliminación

Exhibe una eliminación bifásica con una vida media terminal de 30 - 40 horas, que se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa en un 33 o 70%, respectivamente. En pacientes con disfunción renal y en mayores de 65 años la cinética no se altera.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos a dosis de Cinacalcet equivalentes a 2 veces la dosis máxima usada en humanos (DMUH) resultaron negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas que incluyeron:





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, test de Ames y ensayos *in vitro* de mutación directa (HGPRT) y de aberración cromosómica en células ováricas de hamster chino, con y sin activación metabólica. Tampoco se observaron trastornos o alteraciones de la fertilidad en ratas con niveles de exposición a cinacalcet equivalentes a 4 veces los generados por la DMUH.

Los estudios de reproducción en conejos y ratas durante la gestación con dosis de cinacalcet equivalentes a 0,4 y 4,4 veces, respectivamente, la DMUH no mostraron evidencias de teratogenicidad. Sin embargo, la administración de dosis materno-tóxicas (hipocalcémicas) produjo reducción del peso fetal en las ratas.

4. INDICACIONES

Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en estado terminal, en diálisis.

Tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma paratiroideo.

Tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con hiperparatiroidismo primario intratable.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en estado terminal, en diálisis. Adultos y ancianos > de 65 años: la dosis de inicio: 30 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse o realizar incrementos secuenciales cada 2 - 4 semanas a 60, 90, 120 y 180 mg una vez al día cada 2 a 4 semanas, no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día, para lograr una concentración de hormona paratiroidea (PTH) de 150 - 300 pg/mL (15,9 - 31,8 pmol/L) en la determinación de PTH intacta (iPTH) en pacientes dializados. Los niveles de PTH se han de evaluar por lo menos 12 horas después de la dosis de cinacalcet. Se deben determinar los niveles de HPTi 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento y de los ajustes de dosis. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, se determinará la HPTi cada 1 - 3 meses.

Dosis de mantenimiento: 30 - 180 mg/día.

Durante la titulación se deben determinar también los niveles séricos de calcio a la semana de iniciado el tratamiento y tras los ajustes de dosis. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, se determinará el calcio sérico cada mes.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

Tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma paratiroideo.

Tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con hiperparatiroidismo primario intratable

Dosis inicial: 30 mg cada 12 horas, seguida por ajustes o incrementos secuenciales cada 2 - 4 semanas a 60 mg cada 12 horas, hasta 90 mg cada 12 horas, según se requiera, hasta reducir los niveles séricos de calcio a su límite superior de normalidad o por debajo de éste.

Se deben determinar los niveles séricos de calcio 1 semana después del inicio del tratamiento y de los ajustes de dosificación. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, se determinará el calcio sérico cada 2 meses.

5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se han descrito pautas al respecto.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cinacalcet. No se dispone de datos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, durante o inmediatamente después de una comida. La unidad posológica debe tragarse entera, sin dividir o fraccionar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluidas angioedema y urticaria).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipocalcemia, hiperpotasemia, niveles de testosterona reducidos, disminución del apetito, deshidratación, anorexia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo, parestesia, depresión, convulsiones.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Agravamiento de insuficiencia cardíaca pre-existente, prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular (secundarias a hipocalcemia).

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio alto, disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Nauseas, vómito.

Frecuentes: Dolor abdominal (superior), dispepsia, diarrea, constipación, estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, fractura ósea.

Poco frecuente: Pseudogota aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga, dolor de pecho (no cardíaco).

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Hipocalcemia, hipercalemia, disminución de los niveles de testosterona.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo del Cinacalcet e incrementar con ello sus niveles séricos y la posibilidad de reacciones adversas. Medicamentos con dicha actividad incluyen: antimicóticos azoles (como ketoconazol e itraconazol), inhibidores de la proteasa del VIH (como indinavir y ritonavir) y antibióticos macrólidos (como eritromicina y claritromicina), entre otros. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores de CYP1A2.

Como el Cinacalcet es un inhibidor potente de CYP2D6, su co-administración con medicamentos metabolizados por esta enzima (como Propafenona, Flecainida, Dextrometorfano, Metoprolol y los antidepresivos tricíclicos, entre otros) podría elevar las concentraciones séricas de éstos.

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

La administración concomitante de cinacalcet con otros medicamentos que reducen el calcio sérico puede provocar un mayor riesgo de hipocalcemia. Los pacientes en tratamiento con cinacalcet no deben recibir etelcalcetida.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Antes de iniciar tratamiento con cinacalcet se deben determinar los niveles séricos de calcio y evitar su empleo si los mismos se ubican por debajo del límite inferior de normalidad (8,4 mg/dl).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No debe iniciarse el tratamiento con el producto en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior al intervalo de normalidad.

Debe realizarse un control estricto de calcio sérico, concentraciones de Hormona Paratiroidea intacta (iPTH) y pruebas de función hepática.

En caso de producirse hipocalcemia, pueden utilizarse quelantes del fósforo que contengan calcio, análogos de vitamina D y/o ajustes de las concentraciones de calcio en el líquido dializante para subir el calcio sérico. Si persiste la hipocalcemia, se debe reducir la dosis o interrumpir la administración de cinacalcet. Las manifestaciones potenciales de hipocalcemia pueden incluir parestesia, mialgia, calambre, tetania y convulsiones.

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

Debido a la posibilidad de que los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (clasificación de Child-Pugh) presenten concentraciones plasmáticas de cinacalcet entre 2 y 4 veces más altas, en estos pacientes, el producto debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento; el producto no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o diagnóstico de epilepsia, ya que se observó que la incidencia de convulsiones fue mayor en los grupos tratados con cinacalcet frente al placebo; aunque la razón de esta diferencia en la frecuencia de aparición de convulsiones no está clara, se ha observado que el umbral de convulsiones disminuye con reducciones significativas de las concentraciones séricas de calcio.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Cinacalcet no está indicado en pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis, ya que en estos pacientes el riesgo de presentar hipocalcemia es mayor.

La eficacia y seguridad del cinacalcet en menores de 18 años no ha sido establecida.

Se han notificado casos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con la función cardíaca deteriorada, en los que no ha podido ser completamente excluida una relación causal con cinacalcet y que pueden estar mediados por disminuciones de los niveles de calcio sérico.

El cambio de etelcalcetida a cinacalcet y el periodo de lavado adecuado no se han estudiado en pacientes. En pacientes que han interrumpido el tratamiento con etelcalcetida, no se debe iniciar el tratamiento con cinacalcet hasta después de haber finalizado al menos tres sesiones consecutivas de hemodiálisis, momento en el que se deberá medir el calcio sérico. Asegúrese de que los niveles de calcio sérico se encuentran en el intervalo de normalidad antes de iniciar el tratamiento con cinacalcet.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con cinacalcet, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el cinacalcet se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No hay datos clínicos relacionados con el efecto de cinacalcet sobre la fertilidad. En estudios con animales no se observaron efectos sobre la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos y convulsiones, que pueden tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, en pacientes que recibían este medicamento





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al cinacalcet o a los excipientes del producto.
Hipocalcemia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han reportado casos de sobredosificación de cinacalcet. Sin embargo, tras la ingestión accidental de una dosis elevada cabe esperar la aparición de hipocalcemia.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad. Debido a la elevada unión a proteínas del cinacalcet, la hemodiálisis es inefectiva para remover el fármaco circulante.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022

