CALT

cloridrato de cinacalcete

comprimido revestido

30 mg e 60 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Calt
cloridrato de cinacalcete

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg.
Leia toda a bula cuidadosamente antes de iniciar o uso deste medicamento.

USO ORAL
USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de **Calt** 30 mg contém:
cloridrato de cinacalcete ..... 33,06 mg
(33,06 mg de cloridrato de cinacalcete é equivalente a 30 mg de cinacalcete)
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
Excipientes: amido, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, lactose monoidratada, macrogol 400 e macrogol 8000, óxido de ferro amarelo e azul de indigotina laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de **Calt** 60 mg contém:
cloridrato de cinacalcete ..... 66,12 mg
(66,12 mg de cloridrato de cinacalcete é equivalente a 60 mg de cinacalcete)
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
Excipientes: amido, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, lactose monoidratada, macrogol 400 e macrogol 8000, óxido de ferro amarelo e azul de indigotina laca de alumínio.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento do hiperparatiroidismo secundário (HPT) em pacientes com doença renal em estágio final (*ESRD = end-stage renal disease*) em diálise de manutenção.

Calt (cloridrato de cinacalcete) pode ser usado como parte de um regime terapêutico que inclua quelantes de fósforo e/ou análogos de Vitamina D, se adequado (vide "**Farmacodinâmica**").

Redução da hipercalcemia em pacientes com:
- carcinoma da paratireóide.
- HPT primário para aqueles cuja paratireoidectomia seria indicada em função dos níveis de cálcio, porém não é clinicamente apropriada ou é contraindicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hiperparatiroidismo (HPT) Secundário
Foram conduzidos três ensaios clínicos, controlados por placebo, duplo-cegos, com duração de 6 meses, em pacientes com *ESRD*, com HPT secundário não controlado, submetidos a procedimento de diálise (n = 1.136). As características demográficas basais foram representativas da população de pacientes submetidos à diálise com HPT secundário. As

concentrações de *PTH* intacto (PTHi) basais médias, nos três estudos, foram 733 pg/mL e 683 pg/mL (77,8 pmol/L e 72,4 pmol/L) para os grupos de cinacalcete e placebo, respectivamente. Sessenta e seis por cento (66%) dos pacientes recebiam análogos de vitamina D, no início do estudo, e > 90% recebiam quelantes de fósforo. Foram observadas reduções significativas no PTHi, no produto cálcio-fósforo séricos (Ca x P), no cálcio e no fósforo, nos pacientes tratados com cinacalcete, comparado com os tratados com placebo, recebendo terapia padrão, e os resultados foram consistentes nos três estudos. Em cada um dos estudos, os desfechos primários (proporção de pacientes com um PTHi ≤ 250 pg/mL (≤ 26,5 pmol/L)) foram alcançados por 41%, 46% e 35% dos pacientes que receberam cinacalcete, comparados com 4%, 7% e 6% dos que receberam placebo. Aproximadamente 60% dos pacientes tratados com cinacalcete atingiram uma redução ≥ 30% nos níveis de PTHi e este efeito foi consistente em todo o espectro de níveis basais de PTHi. As reduções médias no produto Ca x P, cálcio e fósforo foram, respectivamente, de 14%, 7% e 8%.

Foram mantidas reduções no PTHi e Ca x P, até os 12 meses de tratamento. O cinacalcete diminuiu os níveis de PTHi, Ca x P, do cálcio e fósforo, independentemente dos níveis basais de PTHi ou Ca x P, da modalidade de diálise (diálise peritoneal *versus* hemodiálise), da duração da diálise e da administração ou não de análogos de vitamina D.

As reduções do *PTH* foram associadas a reduções não significativas dos marcadores do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina óssea, N-telopeptídeo, *turnover* ósseo e fibrose óssea). Na análise *post-hoc* de dados conjuntos dos ensaios clínicos com duração de 6 e 12 meses, as estimativas de Kaplan-Meier de fratura óssea e paratiroidectomia foram significativamente mais baixas no grupo cinacalcete comparadas com o grupo controle.

Estudos investigativos em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) e HPT secundário não inseridos em programa de diálise indicaram que cinacalcete reduz os níveis de *PTH* para valores semelhantes aos dos pacientes em programa de diálise com *ESRD* e HPT secundário. No entanto, a eficácia, segurança, dose ótima e objetivos do tratamento não foram estabelecidos para o tratamento de pacientes com insuficiência renal, em fase pré-dialítica. Esses estudos demonstraram que os pacientes com DRC, não submetidos à diálise, tratados com cinacalcete têm um risco aumentado para desenvolver hipocalcemia comparado com os pacientes tratados com cinacalcete com *ESRD*, o que pode ser devido a níveis basais de cálcio mais baixos e/ou a presença de função renal residual.

EVOLVE (*EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events*) foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego avaliando cinacalcete *versus* placebo para a redução do risco de mortalidade por causas gerais e eventos cardiovasculares em 3.883 pacientes com HPT secundário e DRC recebendo diálise. O estudo não alcançou os objetivos primários de demonstrar uma redução no risco de morte por causas gerais ou eventos cardiovasculares incluindo infarto do miocárdio, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou evento vascular periférico (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Após ajuste para as características basais, numa análise secundária, o HR do desfecho do composto primário foi 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Desfechos Primários e Secundários

Desfechos	**cinacalcete N = 1.948**	**Placebo N =1.935**	**Hazard Ratio (95% CI)**
Desfecho primário composto	938 (48)	952 (49)	0,93 (0,85, 1,02)
Componentes do Desfecho Primário Composto			
Mortalidade por causas gerais	703 (36)	718 (37)	0,94 (0,85, 1,04)
Infarto do miocárdio	187 (10)	183 (9)	0,97 (0,79, 1,19)
Hospitalização por angina instável	56 (3)	66 (3)	0,82 (0,58, 1,18)
Insuficiência cardíaca	206 (11)	236 (12)	0,82 (0,68, 0,99)

Evento vascular periférico	184 (9)	200 (10)	0,87 (0,72, 1,07)
Desfechos Secundários			
Mortalidade CV	377 (19)	391 (20)	0,92 (0,80, 1,07)
Palpitação	115 (6)	102 (5)	1,07 (0,82, 1,40)
Fratura óssea	238 (12)	255 (13)	0,89 (0,75, 1,07)
Paratireoidectomia	140 (7)	278 (14)	0,44 (0,36, 0,54)

Hiperparatiroidismo (HPT) Primário e Carcinoma de Paratireóide
Duzentos e vinte e sete paciente com HPT primário ou carcinoma de paratireóide participaram em estudos clínicos com cinacalcete.
Quarenta e seis pacientes participaram de um estudo aberto de braço único: 29 pacientes apresentavam carcinoma de paratireóide e 17 pacientes apresentavam HPT primário após cirurgia sem sucesso ou contraindicações para cirurgia, ou seja, aqueles cuja paratireoidectomia não é uma opção de tratamento. Os pacientes foram tratados por até 3 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 328 dias para os pacientes com carcinoma de paratireóide e 347 dias para os pacientes com HPT primário. O cinacalcete foi administrado em doses que variavam de 30 mg duas vezes ao dia a 90 mg quatro vezes ao dia. O desfecho primário do estudo foi uma redução do cálcio sérico de ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L). Dezoito dos 29 pacientes (62%) com carcinoma de paratireóide, e 15 de 17 pacientes (88%) com HPT primário alcançaram uma redução do cálcio sérico de ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L). Em pacientes com carcinoma da paratireóide, o cálcio sérico diminuiu de 14,1 mg/dL para 12,4 mg/dL (3,5 mmol/L para 3,1 mmol/L) no fim da fase de titulação (até 16 semanas). Em pacientes com HPT primário, os níveis de cálcio sérico diminuiu de 12,7 mg/dL para 10,4 mg/dL (3,2 mmol/L para 2,6 mmol/L) no fim da fase de titulação (até 16 semanas).

Cento e quatorze pacientes com HPT primário, incluindo 25 pacientes com HPT primário recorrente após paratireoidectomia, foram incluídos em quatro estudos. Em um estudo com 45 pacientes com HTP primário, incluindo 12 pacientes com HTP primário recorrente após paratireoidectomia, cinacalcete normalizou o cálcio sérico em aproximadamente 80% dos pacientes, e este foi mantido por até 4,5 anos.

Sessenta e sete pacientes com HPT primário, que preencheram os critérios de paratiroidectomia com base no cálcio sérico total corrigido > 11,3 mg/dL (2,82 mmol/L) e ≤ 12,5 mg/dL (3,12 mmol/L), mas que não foram capazes de se submeter à paratireoidectomia, participaram de um estudo controlado por placebo, randomizado, duplo-cego. O cinacalcete foi iniciado com uma dose de 30 mg duas vezes por dia e ajustado para manter uma concentração no soro de cálcio total corrigido dentro do intervalo normal. Pacientes que completaram 28 semanas no estudo irão permanecer por mais 24 semanas em um estudo aberto de extensão de segurança com cinacalcete totalizando 52 semanas de duração. Uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados com cinacalcete atingiram uma concentração média de cálcio sérico total corrigido ≤ 10,3 mg/dL (2,57 mmol/L) e uma queda na concentração média de cálcio sérico total corrigido de ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L) quando comparado com pacientes tratados com placebo (75,8% *versus* 0%, $p < 0,001$ and 84,8% *versus* 5,9%, $p < 0,001$, respectivamente).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Grupo farmacoterapêutico - Homeostase cálcica, agentes antiparatiróide.

Mecanismo de Ação - O receptor sensível ao cálcio da superfície celular da glândula paratiróide é o mais importante regulador da secreção de *PTH*. O cinacalcete é um agente calcimimético que reduz diretamente os níveis de *PTH* por aumentar a sensibilidade do receptor ao cálcio extracelular. A redução do *PTH* está associada a uma diminuição concomitante dos níveis séricos de cálcio.

As reduções dos níveis de *PTH* correlacionam-se com as concentrações de cinacalcete. Logo após a ingestão, o *PTH* começa a diminuir até ao valor mais baixo, aproximadamente 2 a 6 horas após a administração, correspondendo à concentração plasmática máxima (Cmax) de cinacalcete. Daí em diante, como os níveis de cinacalcete começam a diminuir, os níveis de *PTH* aumentam até 12 horas após a administração e, a partir desse ponto, a supressão do *PTH* mantém-se aproximadamente constante até ao fim do intervalo da dose diária. Os níveis de *PTH*, nos ensaios clínicos com cloridrato de cinacalcete, foram medidos no final do intervalo entre administrações.

Após ser atingido o estado estacionário, as concentrações séricas de cálcio mantêm-se constantes ao longo do intervalo entre as administrações.

Farmacocinética
Após a administração oral de cloridrato de cinacalcete, a concentração plasmática máxima de cinacalcete é atingida em aproximadamente 2 a 6 horas.

Baseada na comparação de estudos, a biodisponibilidade absoluta de cinacalcete, em pacientes em jejum, foi estimada em 20% a 25%. A administração de cloridrato de cinacalcete com alimentos resulta em um aumento aproximado de 50% a 80% na biodisponibilidade do cinacalcete. Os aumentos na concentração plasmática de cinacalcete são semelhantes independentemente do teor de gordura da refeição.

Depois da absorção, as concentrações de cinacalcete diminuem de um modo bifásico com uma meia-vida inicial de aproximadamente 6 horas e uma meia-vida final de 30 a 40 horas. Os níveis do fármaco, no estado estacionário, são alcançados no prazo de 7 dias com uma acumulação mínima. A AUC e a Cmax de cinacalcete aumentam de forma aproximadamente linear dentro da variação de dose entre 30 mg a 180 mg uma vez por dia. Para doses superiores a 200 mg, a absorção foi saturada, provavelmente devido a uma solubilidade pobre. A farmacocinética do cinacalcete não se altera ao longo do tempo. O volume de distribuição é elevado (aproximadamente 1.000 litros), indicando uma distribuição extensa. O cinacalcete liga-se às proteínas plasmáticas em aproximadamente 97% e distribui-se de forma mínima nos glóbulos vermelhos.

O cinacalcete é metabolizado por várias enzimas, predominantemente CYP3A4 e CYP1A2 (a contribuição da CYP1A2 não foi clinicamente caracterizada). Os metabólitos circulantes mais importantes são inativos.
Baseado em dados *in vitro*, cinacalcete é um forte inibidor da CYP2D6, mas não é um inibidor de outras enzimas CYP em concentrações alcançadas clinicamente, incluindo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 e nem é um indutor das CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Após a administração de uma dose radiomarcada de 75 mg em voluntários saudáveis, cinacalcete foi rápida e extensamente metabolizado por oxidação seguida de conjugação. A excreção renal de metabólitos foi a via prevalente de eliminação de radioatividade. Aproximadamente 80% da dose foi recuperada na urina e 15% nas fezes.

Populações Especiais
Idosos - Não existem diferenças clinicamente relevantes devidas à idade na farmacocinética do cinacalcete.

Insuficiência Renal - O perfil farmacocinético do cinacalcete, em pacientes com insuficiência renal, leve, moderada e grave e nos que estão submetidos à hemodiálise ou à diálise peritoneal, é comparável ao perfil de voluntários saudáveis.

Insuficiência Hepática - A insuficiência hepática leve não afetou de forma notável a farmacocinética de cinacalcete. Comparado com indivíduos com função hepática normal, a AUC média de cinacalcete foi aproximadamente duas vezes mais elevada em indivíduos com insuficiência moderada e aproximadamente quatro vezes superior em indivíduos com insuficiência hepática grave. A meia-vida média do cinacalcete é prolongada em 33% e 70% em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, respectivamente. A ligação do cinacalcete às proteínas não é afetada pela insuficiência hepática. Dado que as doses são ajustadas para cada indivíduo, baseando-se em parâmetros de segurança

e eficácia, não é necessário qualquer ajuste de dose para indivíduos com insuficiência hepática (vide "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**" e "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Gênero – A depuração do cinacalcete pode ser mais baixa nas mulheres do que nos homens. Uma vez que as doses são ajustadas para cada paciente, não são necessários ajustes de dose adicionais baseados no sexo.

População Pediátrica - A farmacocinética de cinacalcete foi estudada em pacientes pediátricos com ESRD recebendo diálise de 3 a 17 anos de idade. Após dose única e doses múltiplas diárias de cinacalcete, as concentrações plasmáticas de cinacalcete (valores de Cmáx e AUC após normalização por dose e peso) foram semelhantes às observadas em pacientes adultos. Uma análise farmacocinética populacional foi realizada para avaliar os efeitos das características demográficas. Esta análise não demonstrou impacto significativo da idade, sexo, raça, área de superfície corporal e peso corporal na farmacocinética de cinacalcete.

Fumantes - A depuração do cinacalcete é mais elevada em fumantes que em não fumantes, devido à indução do metabolismo mediado pela CYP1A2. Se um paciente parar ou começar a fumar, os níveis plasmáticos de cinacalcete podem alterar-se e pode ser necessário ajuste de dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

Hipocalcemia (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**" e "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos devido à insuficiência de dados de segurança e eficácia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Convulsão - Casos de convulsão foram relatados em pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete (vide **"REAÇÕES ADVERSA"**). O limiar convulsivo é diminuído por reduções significativas nos níveis séricos de cálcio. Portanto, os níveis de cálcio sérico devem ser monitorados de perto em pacientes que recebem cloridrato de cinacalcete, particularmente em pacientes com histórico de distúrbio convulsivo.

Hipotensão e/ou Agravamento da Insuficiência Cardíaca - Foram relatados casos de hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca em pacientes com comprometimento da função cardíaca, nos quais uma relação causal com o cinacalcete não pode ser inteiramente descartada e que podem ser mediados por reduções nos níveis séricos de cálcio (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**").

Cálcio Sérico - Foram relatados eventos que ameaçam a vida e desfechos fatais associados à hipocalcemia em pacientes tratados com cloridrato de cincacalcete, incluindo pacientes pediátricos. Manifestações de hipocalcemia podem incluir parestesias, mialgias, câimbras, tetania e convulsões. Diminuição no cálcio sérico também pode prolongar o intervalo QT, resultando potencialmente em arritimia ventricular. Foram relatados casos de prolongamento do QT e arritimia ventricular, secundários à hipocalcemia, em pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). Aconselha-se cautela aos pacientes com outros fatores de risco ao prolongamento do QT, como pacientes com síndrome congênita do QT longo disgnosticada ou pacientes usando medicamentos que conhecidamente podem prolongar o QT.

Uma vez que o cinacalcete reduz o cálcio sérico, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para a ocorrência de hipocalcemia (vide "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**"). O cálcio sérico deve ser mensurado 1 semana após o início ou ajuste de dose do cloridrato de cinacalcete.

O cloridrato de cinacalcete não deve ser iniciado em pacientes com cálcio sérico (corrigido para albumina) abaixo do

limite inferior da normalidade.

Em pacientes com DRC em diálise e que receberam cloridrato de cinacalcete, aproximadamente 30% dos pacientes tiveram pelo menos um valor de cálcio sérico abaixo de 7,5 mg/dL (1,875 mmol/L).

O cinacalcete não é indicado para pacientes com DRC que não estejam em diálise. Estudos investigativos demonstraram que pacientes com DRC que não se encontram em diálise e em tratamento com cinacalcete apresentam um maior risco de hipocalcemia (níveis séricos de cálcio < 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L]), em comparação com pacientes com DRC em diálise em tratamento com cinacalcete, que pode ser decorrente de níveis basais de cálcio menores e/ou a presença de função renal residual.

Administração concomitante com outros medicamentos - Administre cloridrato de cinacalcete com precaução em pacientes que recebam outros medicamentos conhecidos por baixarem o cálcio sérico. Monitore de perto o cálcio sérico (vide "**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**").

Geral - O desenvolvimento de doença óssea adinâmica pode ocorrer se os níveis de *PTH* se mantiverem cronicamente abaixo de aproximadamente 1,5 vezes o limite superior da normalidade com o teste do PTHi. Se os níveis de *PTH* caírem abaixo dos intervalos recomendados, em pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete, a dose de cloridrato de cinacalcete e/ou análogos de vitamina D deve ser reduzida ou a terapêutica interrompida.

Eventos Neoplásicos - Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controle de 3.883 pacientes sob diálise, foram relatados eventos neoplásicos em 2,9 e 2,5 pacientes por 100 pacientes-ano nos grupos tratados com cloridrato de cinacalcete e placebo, respectivamente. Não foi estabelecida uma relação causal com cloridrato de cinacalcete.

Níveis de Testosterona - Os níveis de testosterona estão habitualmente abaixo do intervalo normal em pacientes com doença renal em estágio final. Em um ensaio clínico de pacientes em diálise com *ESRD*, os níveis de testosterona livre diminuíram em média 31,3% nos pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete e 16,3% nos tratados com placebo, após 6 meses de tratamento. Uma extensão em regime aberto desse estudo demonstrou não haver redução adicional das concentrações de testosterona livre e testosterona total, após um período de 3 anos, nos pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete. O significado clínico destas reduções na testosterona sérica é desconhecido.

Insuficiência Hepática - Dada a possibilidade dos níveis plasmáticos de cinacalcete serem 2 a 4 vezes superiores nos pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (classificação Child-Pugh), cloridrato de cinacalcete deve ser usado com cuidado nestes pacientes, devendo o tratamento ser cuidadosamente monitorizado.

Lactose - Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas - Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, certas reações adversas podem afetar a habilidade de dirigir e operar máquinas (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**").

Gravidez - Não há dados clínicos sobre o uso de cinacalcete em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos no que diz respeito à gravidez, parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Não foi observada toxicidade no desenvolvimento embrionário/fetal, em estudos com fêmeas de ratos e coelhos gestantes, com exceção da diminuição do peso corporal fetal em ratos com doses associadas a toxicidades maternas. O cloridrato de cinacalcete só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Risco de Gravidez Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação - É desconhecido se cinacalcete é excretado no leite humano. O cinacalcete é excretado no leite de ratas lactantes com uma elevada taxa leite/plasma. Após uma avaliação cuidadosa do risco/benefício, deve ser tomada uma decisão sobre suspender a amamentação ou o tratamento com cloridrato de cinacalcete.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos na Fertilidade - Não há dados clínicos sobre o efeito de cinacalcete na fertilidade. Em estudos com animais não houve efeito na fertilidade.

Uso Pediátrico – O cloridrato de cinacalcete não é indicado para uso em pacientes pediátricos.
Um desfecho fatal foi relatado em um estudo clínico pediátrico em paciente com hipocalcemia grave.

Idosos - Não existem diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de cinacalcete devido à idade.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e azul de indigotina, laca de alumínio, que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos conhecidos por reduzir o cálcio sérico
A administração concomitante de outros medicamentos conhecidos por reduzir o cálcio sérico e cloridrato de cinacalcete pode resultar num risco aumentado de hipocalcemia (vide **"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").**

Efeito de Outros Medicamentos sobre cinacalcete
O cinacalcete é metabolizado em parte pela enzima CYP3A4. A administração concomitante de 200 mg de cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, duas vezes ao dia, causou um aumento aproximado de 2 vezes nos níveis de cinacalcete. Pode ser necessário um ajuste da dose de cloridrato de cinacalcete, se o paciente iniciar ou suspender tratamento com um potente inibidor (exemplos: cetoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) ou indutor (exemplo: rifampicina) desta enzima.

Dados *in vitro* indicam que cinacalcete é, em parte, metabolizado pela CYP1A2. O cigarro induz a CYP1A2; foi observado que a depuração de cinacalcete é 36% a 38% superior em fumantes que em não fumantes. O efeito de inibidores da CYP1A2 (exemplos: fluvoxamina, ciprofloxacina) nos valores plasmáticos de cinacalcete não foi estudado. O ajuste de dose pode ser necessário em pacientes que iniciam ou deixam de fumar ou quando se inicia ou se interrompe um tratamento concomitante com potentes inibidores da CYP1A2.

Carbonato de Cálcio - A administração concomitante de carbonato de cálcio (1.500 mg em dose única) não alterou a farmacocinética de cinacalcete.

Sevelamer - A administração concomitante de sevelamer (2.400 mg três vezes ao dia) não alterou a farmacocinética de cinacalcete.

Pantoprazol - A administração concomitante de pantoprazol (80 mg uma vez ao dia) não alterou a farmacocinética de

cinacalcete.

Efeito de Cinacalcete em Outros Medicamentos

Medicamentos Metabolizados pela Enzima P450 2D6 (CYP2D6) - O cinacalcete é um potente inibidor da CYP2D6. Podem ser necessários ajustes de doses de medicações concomitantes quando cloridrato de cinacalcete é administrado com medicamentos de janela terapêutica estreita que são predominantemente metabolizados pela CYP2D6 (exemplos: flecainida, propafenona, metoprolol, desipramina, nortriptilina, clomipramina).

Desipramina - A administração concomitante de 90 mg de cinacalcete, uma vez ao dia, com 50 mg de desipramina, um antidepressivo tricíclico metabolizado primariamente pela CYP2D6, aumenta significativamente a exposição da desipramina em 3,6 vezes (CI 90% 3,0; 4,4) nos metabolizadores extensivos da CYP2D6.

Dextrometorfano - Múltiplas doses de 50 mg de cinacalcete aumentaram a AUC de 30 mg de dextrometorfano (metabolizado primariamente pela CYP2D6) em 11 vezes nos metabolizadores extensivos da CYP2D6.

Varfarina - Doses orais múltiplas de cinacalcete não afetaram a farmacocinética ou farmacodinâmica (medida pelo tempo de protrombina e fator de coagulação VII) da varfarina.

A ausência de efeito de cinacalcete sobre a farmacocinética da varfarina R e S e a ausência de autoindução, em pacientes com administrações múltiplas, indicam que cinacalcete não é indutor da CYP3A4, CYP1A2 ou CYP2C9 em seres humanos.

Midazolam - A administração concomitante de cinacalcete (90 mg) com midazolam (2 mg) por via oral, um substrato das enzimas CYP3A4 e CYP3A5, não altera a farmacocinética do midazolam. Estes dados sugerem que o cinacalcete não irá afetar a farmacocinética desta classe de medicamentos que são metabolizados por CYP3A4 e CYP3A5, como certos imunossupressores, incluindo ciclosporina e tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de Calt são de cor verde a verde claro, oblongo, biconvexo, sem sulco.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose

Hiperparatiroidismo (HPT) Secundário

Adultos e Idosos (> 65 anos) - A dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez por dia. **Calt** deve ser ajustado a cada 2 a 4 semanas até a dose máxima de 180 mg, uma vez ao dia, para atingir um valor de hormônio paratiroideano (*PTH*) entre 150 pg/mL a 300 pg/mL (15,9 pmol/L a 31,8 pmol/L) no teste do *PTH* intacto (PTHi), em pacientes dialisados. Os valores da *PTH* devem ser analisados pelo menos 12 horas após a dose de **Calt**. Devem ser consideradas as atuais normas orientadoras de tratamento.

O PTH deve ser medido 1 a 4 semanas após o início ou quando do ajuste de dose de **Calt**. O *PTH* deve ser monitorado aproximadamente a cada 1 a 3 meses durante a manutenção. Tanto o *PTH* intacto (PTHi) como o *PTH* bio-intacto (PTHbi) podem ser utilizados para medir os níveis de *PTH*; o tratamento com **Calt** não altera a relação entre

o PTHi e o PTHbi.

Ajuste de dose baseado nos níveis de cálcio sérico - O cálcio sérico corrigido deve ser medido e monitorado e deve estar no limite mínimo da faixa normal antes da administração da primeira dose de **Calt** (vide **"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**). A faixa normal de cálcio pode variar dependendo dos métodos usados pelo seu laboratório local.

Durante o ajuste da dose, os níveis de cálcio sérico devem ser monitorados frequentemente e dentro de 1 semana após o início de **Calt** ou do ajuste de dose. Uma vez estabelecida a dose de manutenção, o cálcio sérico deve ser medido aproximadamente 1 vez por mês. No caso de níveis corrigidos de cálcio sérico abaixo de 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) e/ou sintomas de hipocalcemia ocorrerem, recomenda-se o seguinte tratamento:

Nível de cálcio sérico corrigido ou sintomas clínicos de hipocalcemia	**Recomendações**
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) e > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ou na presença de sintomas clínicos de hipocalcemia.	Quelante de fósforo a base de cálcio, esteróides de vitamina D e/ou ajustar a concentração de cálcio fluído na diálise a fim de aumentar o nível de cálcio sérico de acordo com o julgamento clínico.
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) e > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ou sintomas persistentes de hipocalcemia apesar das tentativas de aumentar o cálcio sérico.	Reduzir ou descontinuar a dose de cloridrato de cinacalcete.
≤ 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ou sintomas persistentes de hipocalcemia e Vitamina D não possa ser aumentada.	Suspenda a administração de cloridrato de cinacalcete até o nível de cálcio sérico alcançar 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) e/ou os sintomas de hipocalcemia serem resolvidos. O tratamento deve ser re-iniciado usando a próxima menor dose de cloridrati de cinacalcete.

Crianças e Adolescentes – **Calt** não é indicado para uso em pacientes pediátricos. (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Carcinoma de Paratireóide/Hiperparatiroidismo (HPT) Primário Intratável
Adultos e Idosos (> 65 anos) - A dose inicial recomendada de **Calt** para adultos é de 30 mg duas vezes por dia. A dose de **Calt** deve ser ajustada a cada 2 a 4 semanas através de doses sequencias de 30 mg duas vezes ao dia, 60 mg duas vezes ao dia, 90 mg duas vezes ao dia e 90 mg, três ou quatro vezes ao dia, conforme necessidade para normalização do cálcio sérico.
O cálcio sérico deve ser medido dentro de 1 semana após o início ou ajuste da dose de **Calt**. Uma vez que os níveis da dose de manutenção foram estabelecidos, o cálcio sérico deve ser medido a cada 2 a 3 meses. Após ajuste para a dose máxima de **Calt** o cálcio sérico deve ser monitorado periodicamente; se reduções clinicamente relevantes no cálcio sérico não forem mantidas, a descontinuação de **Calt** deve ser considerada (vide "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**").

Crianças e Adolescentes – A segurança e eficácia de cloridrato de cinacalcete em crianças com menos de 3 anos de idade para o tratamento de hiperparatiroidismo secundário não foi estabelecido. Dados insuficientes disponíveis.

Insuficiência Hepática - Não são necessárias alterações na dose inicial. **Calt** deve ser usado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave e o tratamento deve ser cuidadosamente monitorado durante o ajuste de dose e o tratamento contínuo (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**" e "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**").

Modo de Usar - Para uso oral. Os comprimidos devem ser tomados inteiros e não devem ser mastigados, esmagados ou divididos. É recomendado que cloridrato de cinacalcete seja tomado com alimento ou logo após as refeições, uma vez

que os estudos demonstraram que a biodisponibilidade do cinacalcete é aumentada quando tomado juntamente com alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança

Hiperparatiroidismo Secundário, Carcinoma de Paratireóide e Hiperparatiroidismo (HPT) Primário

Com base nas informações disponíveis de pacientes recebendo cinacalcete em estudos placebo-controle e em estudos de braço único, as reações adversas mais comumente relatadas foram náusea e vômito. Náusea e vômito foram consideradas de severidade média a moderada e de natureza transitória para a maioria dos pacientes. A descontinuação da terapia como resultados de efeitos indesejáveis foi principalmente devido à náusea e vômito.

Lista Tabelada de Reações Adversas - As reações adversas, consideradas ao menos possivelmente relacionadas ao tratamento com cinacalcete em estudos placebo-controle e estudos de braço único, baseadas na evidência da análise de causalidade estão listadas abaixo, seguindo a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100 e < 1/10); incomum (> 1/1.000 e < 1/100); rara (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

A incidência de reações adversas a partir de estudos clínicos controlados e experiência pós-comercialização é:

Classe de Sistema de Órgão do MedDRA	**Incidência da Reação**	**Reação Adversa**
Distúrbios do sistema imunológico	Comum*	Reações de hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	Anorexia
		Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Convulsões†
		Tontura
		Parestesia
		Dor de cabeça
Distúrbios cardíacos	Desconhecido*	Agravamento de insuficiência cardíaca† Prolongamento do QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia†
Distúrbios vasculares	Comum	Hipotensão
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal	Comum	Infecção respiratória superior
		Dispnéia
		Tosse
Distúrbios gastrintestinal	Muito comum	Náusea
		Vômito
	Comum	Dispepsia
		Diarréia
		Dor abdominal
		Dor abdominal – superior
		Constipação
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Comum	Rash
Distúrbio musculoesquelético e do tecido conectivo	Comum	Mialgia
		Espasmo muscular

		Dor nas costas
	Desconhecido	Condrocalcinose de pirofosfato
Distúrbios gerais e condições de no local de administração	Comum	Astenia
Investigações	Comum	Hipocalcemia†
		Hipercalemia
		Níveis reduzidos de testosterona†

†vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"
* vide "**Descrição das Reações Adversas Selecionadas**"

Descrição das Reações Adversas Selecionadas
Reações de Hipersensibilidade - Reações de hipersensibilidade incluindo angioedema e urticária têm sido identificadas durante o uso pós- comercialização de cloridrato de cinacalcete. A frequência indidual dos termos designados inclundo angioedema e urticária não puderam ser estimados a partir das informações disponíveis.

Hipotensão e/ou Agravamento de Insuficiência Cardíaca - Houveram relatos de casos idiossincráticos de hipotensão e/ou agravamento de insuficiência cardíaca em pacientes tratados com cinacalcete com a função cardíaca prejudicada na vigilância de segurança durante a comercialização, as respectivas frequências não puderam ser estimadas a partir das informações disponíveis.

Prolongamento do QT e Arritmia Ventricular Secundária à Hipocalcemia - Prolongamento do QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia têm sido identificados durante o uso de cloridrato de cinacalcete no pós-comercialização, as respectivas frequências não puderam ser estimadas a partir das informações disponíveis (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

População Pediátrica – A segurança de cloridrato de cinacalcete no tratamento de HPT secundário em pacientes pediátricos com ESRD em diálise foi avaliada em dois estudos clínicos controlados randomizados e em um estudo de braço único. Entre todos os pacientes pediátricos expostos ao cinacalcete nos estudos clínicos um total de 19 pacientes (24,1%; 64,5 por 100 pacientes ano) teve ao menos um evento de hipocalcemia. Um desfecho fatal foi relatado em um estudo clínico pediátrico em um paciente com hipocalcemia severa (vide **"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Doses ajustadas até 300 mg, uma vez por dia, foram administradas em pacientes adultos em diálise sem desfecho adverso. Uma dose diária de 3,9 mg/kg foi prescrita a um paciente pediátrico que recebeu diálise em estudos clínicos, com posterior dor de estômago leve, náusea e vômito.
A superdose de cloridrato de cinacalcete pode conduzir a hipocalcemia. No caso de superdose, os pacientes devem ser monitorados para os sinais e sintomas de hipocalcemia, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Uma vez que cinacalcete se liga fortemente às proteínas, a hemodiálise não é um tratamento eficaz para a superdose.
Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0475

Farmacêutico Responsável: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado por: CRISTÁLIA - Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

R_0475_03

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/06/2025	----------	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/22, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à RDC 770/22 e IN nº 200/22.	VPS	30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg.
01/07/2021	2554742/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	9. Reação adversa	VPS	30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg.
22/01/2020	0212765/20-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	9. Reação adversa 10. Superdose	VPS	30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg.

04/02/2019	0105351/19-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I - Identificação do medicamento 4. Contraindicações 5. Advertência e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reação adversa 10. Superdose	VPS	30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg.
22/10/2018	1019570/18-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram adequados à Bula Padrão de MIMPARA® (Amgen biotecnologia do Brasil Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em	VPS	30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg.

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

CALT

cloridrato de cinacalcete

comprimido revestido

30 mg e 60 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Calt
cloridrato de cinacalcete

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg.
Leia toda a bula cuidadosamente antes de iniciar o uso deste medicamento.

USO ORAL
USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de **Calt** 30 mg contém:
cloridrato de cinacalcete ..... 33,06 mg
(33,06 mg de cloridrato de cinacalcete é equivalente a 30 mg de cinacalcete)
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
Excipientes: amido, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, lactose monoidratada, macrogol 400 e macrogol 8000, óxido de ferro amarelo e azul de indigotina laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de **Calt** 60 mg contém:
cloridrato de cinacalcete ..... 66,12 mg
(66,12 mg de cloridrato de cinacalcete é equivalente a 60 mg de cinacalcete)
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
Excipientes: amido, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, lactose monoidratada, macrogol 400 e macrogol 8000, óxido de ferro amarelo e azul de indigotina laca de alumínio.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento do hiperparatiroidismo secundário (HPT) em pacientes com doença renal em estágio final (*ESRD = end-stage renal disease*) em diálise de manutenção.

Calt (cloridrato de cinacalcete) pode ser usado como parte de um regime terapêutico que inclua quelantes de fósforo e/ou análogos de Vitamina D, se adequado (vide "**Farmacodinâmica**").

Redução da hipercalcemia em pacientes com:
- carcinoma da paratireóide.
- HPT primário para aqueles cuja paratireoidectomia seria indicada em função dos níveis de cálcio, porém não é clinicamente apropriada ou é contraindicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hiperparatiroidismo (HPT) Secundário
Foram conduzidos três ensaios clínicos, controlados por placebo, duplo-cegos, com duração de 6 meses, em pacientes com *ESRD*, com HPT secundário não controlado, submetidos a procedimento de diálise (n = 1.136). As características demográficas basais foram representativas da população de pacientes submetidos à diálise com HPT secundário. As

concentrações de *PTH* intacto (PTHi) basais médias, nos três estudos, foram 733 pg/mL e 683 pg/mL (77,8 pmol/L e 72,4 pmol/L) para os grupos de cinacalcete e placebo, respectivamente. Sessenta e seis por cento (66%) dos pacientes recebiam análogos de vitamina D, no início do estudo, e > 90% recebiam quelantes de fósforo. Foram observadas reduções significativas no PTHi, no produto cálcio-fósforo séricos (Ca x P), no cálcio e no fósforo, nos pacientes tratados com cinacalcete, comparado com os tratados com placebo, recebendo terapia padrão, e os resultados foram consistentes nos três estudos. Em cada um dos estudos, os desfechos primários (proporção de pacientes com um PTHi ≤ 250 pg/mL (≤ 26,5 pmol/L)) foram alcançados por 41%, 46% e 35% dos pacientes que receberam cinacalcete, comparados com 4%, 7% e 6% dos que receberam placebo. Aproximadamente 60% dos pacientes tratados com cinacalcete atingiram uma redução ≥ 30% nos níveis de PTHi e este efeito foi consistente em todo o espectro de níveis basais de PTHi. As reduções médias no produto Ca x P, cálcio e fósforo foram, respectivamente, de 14%, 7% e 8%.

Foram mantidas reduções no PTHi e Ca x P, até os 12 meses de tratamento. O cinacalcete diminuiu os níveis de PTHi, Ca x P, do cálcio e fósforo, independentemente dos níveis basais de PTHi ou Ca x P, da modalidade de diálise (diálise peritoneal *versus* hemodiálise), da duração da diálise e da administração ou não de análogos de vitamina D.

As reduções do *PTH* foram associadas a reduções não significativas dos marcadores do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina óssea, N-telopeptídeo, *turnover* ósseo e fibrose óssea). Na análise *post-hoc* de dados conjuntos dos ensaios clínicos com duração de 6 e 12 meses, as estimativas de Kaplan-Meier de fratura óssea e paratiroidectomia foram significativamente mais baixas no grupo cinacalcete comparadas com o grupo controle.

Estudos investigativos em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) e HPT secundário não inseridos em programa de diálise indicaram que cinacalcete reduz os níveis de *PTH* para valores semelhantes aos dos pacientes em programa de diálise com *ESRD* e HPT secundário. No entanto, a eficácia, segurança, dose ótima e objetivos do tratamento não foram estabelecidos para o tratamento de pacientes com insuficiência renal, em fase pré-dialítica. Esses estudos demonstraram que os pacientes com DRC, não submetidos à diálise, tratados com cinacalcete têm um risco aumentado para desenvolver hipocalcemia comparado com os pacientes tratados com cinacalcete com *ESRD*, o que pode ser devido a níveis basais de cálcio mais baixos e/ou a presença de função renal residual.

EVOLVE (*EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events*) foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego avaliando cinacalcete *versus* placebo para a redução do risco de mortalidade por causas gerais e eventos cardiovasculares em 3.883 pacientes com HPT secundário e DRC recebendo diálise. O estudo não alcançou os objetivos primários de demonstrar uma redução no risco de morte por causas gerais ou eventos cardiovasculares incluindo infarto do miocárdio, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou evento vascular periférico (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Após ajuste para as características basais, numa análise secundária, o HR do desfecho do composto primário foi 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Desfechos Primários e Secundários

Desfechos	**cinacalcete N = 1.948**	**Placebo N =1.935**	**Hazard Ratio (95% CI)**
Desfecho primário composto	938 (48)	952 (49)	0,93 (0,85, 1,02)
Componentes do Desfecho Primário Composto			
Mortalidade por causas gerais	703 (36)	718 (37)	0,94 (0,85, 1,04)
Infarto do miocárdio	187 (10)	183 (9)	0,97 (0,79, 1,19)
Hospitalização por angina	56 (3)	66 (3)	0,82 (0,58, 1,18)
Insuficiência cardíaca	206 (11)	236 (12)	0,82 (0,68, 0,99)
Evento vascular periférico	184 (9)	200 (10)	0,87 (0,72, 1,07)
Desfechos Secundários			

Mortalidade CV	377 (19)	391 (20)	0,92 (0,80, 1,07)
Palpitação	115 (6)	102 (5)	1,07 (0,82, 1,40)
Fratura óssea	238 (12)	255 (13)	0,89 (0,75, 1,07)
Paratireoidectomia	140 (7)	278 (14)	0,44 (0,36, 0,54)

Hiperparatiroidismo (HPT) Primário e Carcinoma de Paratireóide
Duzentos e vinte e sete paciente com HPT primário ou carcinoma de paratireóide participaram em estudos clínicos com cinacalcete.
Quarenta e seis pacientes participaram de um estudo aberto de braço único: 29 pacientes apresentavam carcinoma de paratireóide e 17 pacientes apresentavam HPT primário após cirurgia sem sucesso ou contraindicações para cirurgia, ou seja, aqueles cuja paratireoidectomia não é uma opção de tratamento. Os pacientes foram tratados por até 3 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 328 dias para os pacientes com carcinoma de paratireóide e 347 dias para os pacientes com HPT primário. O cinacalcete foi administrado em doses que variavam de 30 mg duas vezes ao dia a 90 mg quatro vezes ao dia. O desfecho primário do estudo foi uma redução do cálcio sérico de ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L). Dezoito dos 29 pacientes (62%) com carcinoma de paratireóide, e 15 de 17 pacientes (88%) com HPT primário alcançaram uma redução do cálcio sérico de ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L). Em pacientes com carcinoma da paratireóide, o cálcio sérico diminuiu de 14,1 mg/dL para 12,4 mg/dL (3,5 mmol/L para 3,1 mmol/L) no fim da fase de titulação (até 16 semanas). Em pacientes com HPT primário, os níveis de cálcio sérico diminuiu de 12,7 mg/dL para 10,4 mg/dL (3,2 mmol/L para 2,6 mmol/L) no fim da fase de titulação (até 16 semanas).

Cento e quatorze pacientes com HPT primário, incluindo 25 pacientes com HPT primário recorrente após paratireoidectomia, foram incluídos em quatro estudos. Em um estudo com 45 pacientes com HTP primário, incluindo 12 pacientes com HTP primário recorrente após paratireoidectomia, cinacalcete normalizou o cálcio sérico em aproximadamente 80% dos pacientes, e este foi mantido por até 4,5 anos.

Sessenta e sete pacientes com HPT primário, que preencheram os critérios de paratiroidectomia com base no cálcio sérico total corrigido > 11,3 mg/dL (2,82 mmol/L) e ≤ 12,5 mg/dL (3,12 mmol/L), mas que não foram capazes de se submeter à paratireoidectomia, participaram de um estudo controlado por placebo, randomizado, duplo-cego. O cinacalcete foi iniciado com uma dose de 30 mg duas vezes por dia e ajustado para manter uma concentração no soro de cálcio total corrigido dentro do intervalo normal. Pacientes que completaram 28 semanas no estudo irão permanecer por mais 24 semanas em um estudo aberto de extensão de segurança com cinacalcete totalizando 52 semanas de duração. Uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados com cinacalcete atingiram uma concentração média de cálcio sérico total corrigido ≤ 10,3 mg/dL (2,57 mmol/L) e uma queda na concentração média de cálcio sérico total corrigido de ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L) quando comparado com pacientes tratados com placebo (75,8% *versus* 0%, $p < 0,001$ and 84,8% *versus* 5,9%, $p < 0,001$, respectivamente).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Grupo farmacoterapêutico - Homeostase cálcica, agentes antiparatiróide.

Mecanismo de Ação - O receptor sensível ao cálcio da superfície celular da glândula paratiróide é o mais importante regulador da secreção de *PTH*. O cinacalcete é um agente calcimimético que reduz diretamente os níveis de *PTH* por aumentar a sensibilidade do receptor ao cálcio extracelular. A redução do *PTH* está associada a uma diminuição concomitante dos níveis séricos de cálcio.

As reduções dos níveis de *PTH* correlacionam-se com as concentrações de cinacalcete. Logo após a ingestão, o *PTH* começa a diminuir até ao valor mais baixo, aproximadamente 2 a 6 horas após a administração, correspondendo à concentração plasmática máxima (Cmax) de cinacalcete. Daí em diante, como os níveis de cinacalcete começam a

diminuir, os níveis de *PTH* aumentam até 12 horas após a administração e, a partir desse ponto, a supressão do *PTH* mantém-se aproximadamente constante até ao fim do intervalo da dose diária. Os níveis de *PTH*, nos ensaios clínicos com cloridrato de cinacalcete, foram medidos no final do intervalo entre administrações.

Após ser atingido o estado estacionário, as concentrações séricas de cálcio mantêm-se constantes ao longo do intervalo entre as administrações.

Farmacocinética
Após a administração oral de cloridrato de cinacalcete, a concentração plasmática máxima de cinacalcete é atingida em aproximadamente 2 a 6 horas.

Baseada na comparação de estudos, a biodisponibilidade absoluta de cinacalcete, em pacientes em jejum, foi estimada em 20% a 25%. A administração de cloridrato de cinacalcete com alimentos resulta em um aumento aproximado de 50% a 80% na biodisponibilidade do cinacalcete. Os aumentos na concentração plasmática de cinacalcete são semelhantes independentemente do teor de gordura da refeição.

Depois da absorção, as concentrações de cinacalcete diminuem de um modo bifásico com uma meia-vida inicial de aproximadamente 6 horas e uma meia-vida final de 30 a 40 horas. Os níveis do fármaco, no estado estacionário, são alcançados no prazo de 7 dias com uma acumulação mínima. A AUC e a Cmax de cinacalcete aumentam de forma aproximadamente linear dentro da variação de dose entre 30 mg a 180 mg uma vez por dia. Para doses superiores a 200 mg, a absorção foi saturada, provavelmente devido a uma solubilidade pobre. A farmacocinética do cinacalcete não se altera ao longo do tempo. O volume de distribuição é elevado (aproximadamente 1.000 litros), indicando uma distribuição extensa. O cinacalcete liga-se às proteínas plasmáticas em aproximadamente 97% e distribui-se de forma mínima nos glóbulos vermelhos.

O cinacalcete é metabolizado por várias enzimas, predominantemente CYP3A4 e CYP1A2 (a contribuição da CYP1A2 não foi clinicamente caracterizada). Os metabólitos circulantes mais importantes são inativos.
Baseado em dados *in vitro*, cinacalcete é um forte inibidor da CYP2D6, mas não é um inibidor de outras enzimas CYP em concentrações alcançadas clinicamente, incluindo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 e nem é um indutor das CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Após a administração de uma dose radiomarcada de 75 mg em voluntários saudáveis, cinacalcete foi rápida e extensamente metabolizado por oxidação seguida de conjugação. A excreção renal de metabólitos foi a via prevalente de eliminação de radioatividade. Aproximadamente 80% da dose foi recuperada na urina e 15% nas fezes.

Populações Especiais
Idosos - Não existem diferenças clinicamente relevantes devidas à idade na farmacocinética do cinacalcete.

Insuficiência Renal - O perfil farmacocinético do cinacalcete, em pacientes com insuficiência renal, leve, moderada e grave e nos que estão submetidos à hemodiálise ou à diálise peritoneal, é comparável ao perfil de voluntários saudáveis.

Insuficiência Hepática - A insuficiência hepática leve não afetou de forma notável a farmacocinética de cinacalcete. Comparado com indivíduos com função hepática normal, a AUC média de cinacalcete foi aproximadamente duas vezes mais elevada em indivíduos com insuficiência moderada e aproximadamente quatro vezes superior em indivíduos com insuficiência hepática grave. A meia-vida média do cinacalcete é prolongada em 33% e 70% em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, respectivamente. A ligação do cinacalcete às proteínas não é afetada pela insuficiência hepática. Dado que as doses são ajustadas para cada indivíduo, baseando-se em parâmetros de segurança e eficácia, não é necessário qualquer ajuste de dose para indivíduos com insuficiência hepática (vide "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**" e "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Gênero – A depuração do cinacalcete pode ser mais baixa nas mulheres do que nos homens. Uma vez que as doses são

ajustadas para cada paciente, não são necessários ajustes de dose adicionais baseados no sexo.

População Pediátrica - A farmacocinética de cinacalcete foi estudada em pacientes pediátricos com ESRD recebendo diálise de 3 a 17 anos de idade. Após dose única e doses múltiplas diárias de cinacalcete, as concentrações plasmáticas de cinacalcete (valores de Cmáx e AUC após normalização por dose e peso) foram semelhantes às observadas em pacientes adultos. Uma análise farmacocinética populacional foi realizada para avaliar os efeitos das características demográficas. Esta análise não demonstrou impacto significativo da idade, sexo, raça, área de superfície corporal e peso corporal na farmacocinética de cinacalcete.

Fumantes - A depuração do cinacalcete é mais elevada em fumantes que em não fumantes, devido à indução do metabolismo mediado pela CYP1A2. Se um paciente parar ou começar a fumar, os níveis plasmáticos de cinacalcete podem alterar-se e pode ser necessário ajuste de dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

Hipocalcemia (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**" e "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos devido à insuficiência de dados de segurança e eficácia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Convulsão - Casos de convulsão foram relatados em pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete (vide **"REAÇÕES ADVERSA"**). O limiar convulsivo é diminuído por reduções significativas nos níveis séricos de cálcio. Portanto, os níveis de cálcio sérico devem ser monitorados de perto em pacientes que recebem cloridrato de cinacalcete, particularmente em pacientes com histórico de distúrbio convulsivo.

Hipotensão e/ou Agravamento da Insuficiência Cardíaca - Foram relatados casos de hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca em pacientes com comprometimento da função cardíaca, nos quais uma relação causal com o cinacalcete não pode ser inteiramente descartada e que podem ser mediados por reduções nos níveis séricos de cálcio (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**").

Cálcio Sérico - Foram relatados eventos que ameaçam a vida e desfechos fatais associados à hipocalcemia em pacientes tratados com cloridrato de cincacalcete, incluindo pacientes pediátricos. Manifestações de hipocalcemia podem incluir parestesias, mialgias, câimbras, tetania e convulsões. Diminuição no cálcio sérico também pode prolongar o intervalo QT, resultando potencialmente em arritimia ventricular. Foram relatados casos de prolongamento do QT e arritimia ventricular, secundários à hipocalcemia, em pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"). Aconselha-se cautela aos pacientes com outros fatores de risco ao prolongamento do QT, como pacientes com síndrome congênita do QT longo disgnosticada ou pacientes usando medicamentos que conhecidamente podem prolongar o QT.

Uma vez que o cinacalcete reduz o cálcio sérico, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para a ocorrência de hipocalcemia (vide "**POSOLOGIA E MODO DE USAR**"). O cálcio sérico deve ser mensurado 1 semana após o início ou ajuste de dose do cloridrato de cinacalcete.

O cloridrato de cinacalcete não deve ser iniciado em pacientes com cálcio sérico (corrigido para albumina) abaixo do limite inferior da normalidade.

Em pacientes com DRC em diálise e que receberam cloridrato de cinacalcete, aproximadamente 30% dos pacientes tiveram pelo menos um valor de cálcio sérico abaixo de 7,5 mg/dL (1,875 mmol/L).

O cinacalcete não é indicado para pacientes com DRC que não estejam em diálise. Estudos investigativos demonstraram que pacientes com DRC que não se encontram em diálise e em tratamento com cinacalcete apresentam um maior risco de hipocalcemia (níveis séricos de cálcio < 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L]), em comparação com pacientes com DRC em diálise em tratamento com cinacalcete, que pode ser decorrente de níveis basais de cálcio menores e/ou a presença de função renal residual.

Administração concomitante com outros medicamentos - Administre cloridrato de cinacalcete com precaução em pacientes que recebam outros medicamentos conhecidos por baixarem o cálcio sérico. Monitore de perto o cálcio sérico (vide "**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**").

Geral - O desenvolvimento de doença óssea adinâmica pode ocorrer se os níveis de *PTH* se mantiverem cronicamente abaixo de aproximadamente 1,5 vezes o limite superior da normalidade com o teste do PTHi. Se os níveis de *PTH* caírem abaixo dos intervalos recomendados, em pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete, a dose de cloridrato de cinacalcete e/ou análogos de vitamina D deve ser reduzida ou a terapêutica interrompida.

Eventos Neoplásicos - Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controle de 3.883 pacientes sob diálise, foram relatados eventos neoplásicos em 2,9 e 2,5 pacientes por 100 pacientes-ano nos grupos tratados com cloridrato de cinacalcete e placebo, respectivamente. Não foi estabelecida uma relação causal com cloridrato de cinacalcete.

Níveis de Testosterona - Os níveis de testosterona estão habitualmente abaixo do intervalo normal em pacientes com doença renal em estágio final. Em um ensaio clínico de pacientes em diálise com *ESRD*, os níveis de testosterona livre diminuíram em média 31,3% nos pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete e 16,3% nos tratados com placebo, após 6 meses de tratamento. Uma extensão em regime aberto desse estudo demonstrou não haver redução adicional das concentrações de testosterona livre e testosterona total, após um período de 3 anos, nos pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete. O significado clínico destas reduções na testosterona sérica é desconhecido.

Insuficiência Hepática - Dada a possibilidade dos níveis plasmáticos de cinacalcete serem 2 a 4 vezes superiores nos pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (classificação Child-Pugh), cloridrato de cinacalcete deve ser usado com cuidado nestes pacientes, devendo o tratamento ser cuidadosamente monitorizado.

Lactose - Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas - Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, certas reações adversas podem afetar a habilidade de dirigir e operar máquinas (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**").

Gravidez - Não há dados clínicos sobre o uso de cinacalcete em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos no que diz respeito à gravidez, parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Não foi observada toxicidade no desenvolvimento embrionário/fetal, em estudos com fêmeas de ratos e coelhos gestantes, com exceção da diminuição do peso corporal fetal em ratos com doses associadas a toxicidades maternas. O cloridrato de cinacalcete só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Risco de Gravidez Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação - É desconhecido se cinacalcete é excretado no leite humano. O cinacalcete é excretado no leite de ratas lactantes com uma elevada taxa leite/plasma. Após uma avaliação cuidadosa do risco/benefício, deve ser tomada uma decisão sobre suspender a amamentação ou o tratamento com cloridrato de cinacalcete.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos na Fertilidade - Não há dados clínicos sobre o efeito de cinacalcete na fertilidade. Em estudos com animais não houve efeito na fertilidade.

Uso Pediátrico – O cloridrato de cinacalcete não é indicado para uso em pacientes pediátricos.
Um desfecho fatal foi relatado em um estudo clínico pediátrico em paciente com hipocalcemia grave.

Idosos - Não existem diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de cinacalcete devido à idade.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e azul de indigotina, laca de alumínio, que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos conhecidos por reduzir o cálcio sérico

A administração concomitante de outros medicamentos conhecidos por reduzir o cálcio sérico e cloridrato de cinacalcete pode resultar num risco aumentado de hipocalcemia (vide **"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").**

Efeito de Outros Medicamentos sobre cinacalcete

O cinacalcete é metabolizado em parte pela enzima CYP3A4. A administração concomitante de 200 mg de cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, duas vezes ao dia, causou um aumento aproximado de 2 vezes nos níveis de cinacalcete. Pode ser necessário um ajuste da dose de cloridrato de cinacalcete, se o paciente iniciar ou suspender tratamento com um potente inibidor (exemplos: cetoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) ou indutor (exemplo: rifampicina) desta enzima.

Dados *in vitro* indicam que cinacalcete é, em parte, metabolizado pela CYP1A2. O cigarro induz a CYP1A2; foi observado que a depuração de cinacalcete é 36% a 38% superior em fumantes que em não fumantes. O efeito de inibidores da CYP1A2 (exemplos: fluvoxamina, ciprofloxacina) nos valores plasmáticos de cinacalcete não foi estudado. O ajuste de dose pode ser necessário em pacientes que iniciam ou deixam de fumar ou quando se inicia ou se interrompe um tratamento concomitante com potentes inibidores da CYP1A2.

Carbonato de Cálcio - A administração concomitante de carbonato de cálcio (1.500 mg em dose única) não alterou a farmacocinética de cinacalcete.

Sevelamer - A administração concomitante de sevelamer (2.400 mg três vezes ao dia) não alterou a farmacocinética de cinacalcete.

Pantoprazol - A administração concomitante de pantoprazol (80 mg uma vez ao dia) não alterou a farmacocinética de cinacalcete.

Efeito de Cinacalcete em Outros Medicamentos

Medicamentos Metabolizados pela Enzima P450 2D6 (CYP2D6) - O cinacalcete é um potente inibidor da CYP2D6. Podem ser necessários ajustes de doses de medicações concomitantes quando cloridrato de cinacalcete é administrado com medicamentos de janela terapêutica estreita que são predominantemente metabolizados pela CYP2D6 (exemplos: flecainida, propafenona, metoprolol, desipramina, nortriptilina, clomipramina).

Desipramina - A administração concomitante de 90 mg de cinacalcete, uma vez ao dia, com 50 mg de desipramina, um antidepressivo tricíclico metabolizado primariamente pela CYP2D6, aumenta significativamente a exposição da desipramina em 3,6 vezes (CI 90% 3,0; 4,4) nos metabolizadores extensivos da CYP2D6.

Dextrometorfano - Múltiplas doses de 50 mg de cinacalcete aumentaram a AUC de 30 mg de dextrometorfano (metabolizado primariamente pela CYP2D6) em 11 vezes nos metabolizadores extensivos da CYP2D6.

Varfarina - Doses orais múltiplas de cinacalcete não afetaram a farmacocinética ou farmacodinâmica (medida pelo tempo de protrombina e fator de coagulação VII) da varfarina.

A ausência de efeito de cinacalcete sobre a farmacocinética da varfarina R e S e a ausência de autoindução, em pacientes com administrações múltiplas, indicam que cinacalcete não é indutor da CYP3A4, CYP1A2 ou CYP2C9 em seres humanos.

Midazolam - A administração concomitante de cinacalcete (90 mg) com midazolam (2 mg) por via oral, um substrato das enzimas CYP3A4 e CYP3A5, não altera a farmacocinética do midazolam. Estes dados sugerem que o cinacalcete não irá afetar a farmacocinética desta classe de medicamentos que são metabolizados por CYP3A4 e CYP3A5, como certos imunossupressores, incluindo ciclosporina e tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de Calt são de cor verde a verde claro, oblongo, biconvexo, sem sulco.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose

Hiperparatiroidismo (HPT) Secundário

Adultos e Idosos (> 65 anos) - A dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez por dia. **Calt** deve ser ajustado a cada 2 a 4 semanas até a dose máxima de 180 mg, uma vez ao dia, para atingir um valor de hormônio paratiroideano (*PTH*) entre 150 pg/mL a 300 pg/mL (15,9 pmol/L a 31,8 pmol/L) no teste do *PTH* intacto (PTHi), em pacientes dialisados. Os valores da *PTH* devem ser analisados pelo menos 12 horas após a dose de **Calt**. Devem ser consideradas as atuais normas orientadoras de tratamento.

O PTH deve ser medido 1 a 4 semanas após o início ou quando do ajuste de dose de **Calt**. O *PTH* deve ser monitorado aproximadamente a cada 1 a 3 meses durante a manutenção. Tanto o *PTH* intacto (PTHi) como o *PTH* bio-intacto (PTHbi) podem ser utilizados para medir os níveis de *PTH*; o tratamento com **Calt** não altera a relação entre o PTHi e o PTHbi.

Ajuste de dose baseado nos níveis de cálcio sérico - O cálcio sérico corrigido deve ser medido e monitorado e deve estar no limite mínimo da faixa normal antes da administração da primeira dose de **Calt** (vide **"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**). A faixa normal de cálcio pode variar dependendo dos métodos usados pelo seu laboratório local.

Durante o ajuste da dose, os níveis de cálcio sérico devem ser monitorados frequentemente e dentro de 1 semana após o início de **Calt** ou do ajuste de dose. Uma vez estabelecida a dose de manutenção, o cálcio sérico deve ser medido

aproximadamente 1 vez por mês. No caso de níveis corrigidos de cálcio sérico abaixo de 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) e/ou sintomas de hipocalcemia ocorrerem, recomenda-se o seguinte tratamento:

Nível de cálcio sérico corrigido ou sintomas clínicos de hipocalcemia	**Recomendações**
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) e > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ou na presença de sintomas clínicos de hipocalcemia.	Quelante de fósforo a base de cálcio, esteróides de vitamina D e/ou ajustar a concentração de cálcio fluído na diálise a fim de aumentar o nível de cálcio sérico de acordo com o julgamento clínico.
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) e > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ou sintomas persistentes de hipocalcemia apesar das tentativas de aumentar o cálcio sérico.	Reduzir ou descontinuar a dose de cloridrato de cinacalcete.
≤ 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ou sintomas persistentes de hipocalcemia e Vitamina D não possa ser aumentada.	Suspenda a administração de cloridrato de cinacalcete até o nível de cálcio sérico alcançar 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) e/ou os sintomas de hipocalcemia serem resolvidos. O tratamento deve ser re-iniciado usando a próxima menor dose de cloridrati de cinacalcete.

Crianças e Adolescentes – **Calt** não é indicado para uso em pacientes pediátricos. (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Carcinoma de Paratireóide/Hiperparatiroidismo (HPT) Primário Intratável
Adultos e Idosos (> 65 anos) - A dose inicial recomendada de **Calt** para adultos é de 30 mg duas vezes por dia. A dose de **Calt** deve ser ajustada a cada 2 a 4 semanas através de doses sequencias de 30 mg duas vezes ao dia, 60 mg duas vezes ao dia, 90 mg duas vezes ao dia e 90 mg, três ou quatro vezes ao dia, conforme necessidade para normalização do cálcio sérico.
O cálcio sérico deve ser medido dentro de 1 semana após o início ou ajuste da dose de **Calt**. Uma vez que os níveis da dose de manutenção foram estabelecidos, o cálcio sérico deve ser medido a cada 2 a 3 meses. Após ajuste para a dose máxima de **Calt** o cálcio sérico deve ser monitorado periodicamente; se reduções clinicamente relevantes no cálcio sérico não forem mantidas, a descontinuação de **Calt** deve ser considerada (vide "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**").

Crianças e Adolescentes – A segurança e eficácia de cloridrato de cinacalcete em crianças com menos de 3 anos de idade para o tratamento de hiperparatiroidismo secundário não foi estabelecido. Dados insuficientes disponíveis.

Insuficiência Hepática - Não são necessárias alterações na dose inicial. **Calt** deve ser usado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave e o tratamento deve ser cuidadosamente monitorado durante o ajuste de dose e o tratamento contínuo (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**" e "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**").

Modo de Usar - Para uso oral. Os comprimidos devem ser tomados inteiros e não devem ser mastigados, esmagados ou divididos. É recomendado que cloridrato de cinacalcete seja tomado com alimento ou logo após as refeições, uma vez que os estudos demonstraram que a biodisponibilidade do cinacalcete é aumentada quando tomado juntamente com alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança
Hiperparatiroidismo Secundário, Carcinoma de Paratireóide e Hiperparatiroidismo (HPT) Primário
Com base nas informações disponíveis de pacientes recebendo cinacalcete em estudos placebo-controle e em estudos de

braço único, as reações adversas mais comumente relatadas foram náusea e vômito. Náusea e vômito foram consideradas de severidade média a moderada e de natureza transitória para a maioria dos pacientes. A descontinuação da terapia como resultados de efeitos indesejáveis foi principalmente devido à náusea e vômito.

Lista Tabelada de Reações Adversas - As reações adversas, consideradas ao menos possivelmente relacionadas ao tratamento com cinacalcete em estudos placebo-controle e estudos de braço único, baseadas na evidência da análise de causalidade estão listadas abaixo, seguindo a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100 e < 1/10); incomum (> 1/1.000 e < 1/100); rara (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

A incidência de reações adversas a partir de estudos clínicos controlados e experiência pós-comercialização é:

Classe de Sistema de Órgão do MedDRA	**Incidência da Reação**	**Reação Adversa**
Distúrbios do sistema imunológico	Comum*	Reações de hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Comum	Anorexia
		Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Convulsões†
		Tontura
		Parestesia
		Dor de cabeça
Distúrbios cardíacos	Desconhecido*	Agravamento de insuficiência cardíaca† Prolongamento do QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia†
Distúrbios vasculares	Comum	Hipotensão
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal	Comum	Infecção respiratória superior
		Dispnéia
		Tosse
Distúrbios gastrintestinal	Muito comum	Náusea
		Vômito
	Comum	Dispepsia
		Diarréia
		Dor abdominal
		Dor abdominal – superior
		Constipação
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Comum	Rash
Distúrbio musculoesquelético e do tecido conectivo	Comum	Mialgia
		Espasmo muscular
		Dor nas costas
	Desconhecido	Condrocalcinose de pirofosfato
Distúrbios gerais e condições de no local de administração	Comum	Astenia
Investigações	Comum	Hipocalcemia†
		Hipercalemia
		Níveis reduzidos de testosterona†

†vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"
* vide "**Descrição das Reações Adversas Selecionadas**"

Descrição das Reações Adversas Selecionadas

Reações de Hipersensibilidade - Reações de hipersensibilidade incluindo angioedema e urticária têm sido identificadas durante o uso pós- comercialização de cloridrato de cinacalcete. A frequência indidual dos termos designados inclundo angioedema e urticária não puderam ser estimados a partir das informações disponíveis.

Hipotensão e/ou Agravamento de Insuficiência Cardíaca - Houveram relatos de casos idiossincráticos de hipotensão e/ou agravamento de insuficiência cardíaca em pacientes tratados com cinacalcete com a função cardíaca prejudicada na vigilância de segurança durante a comercialização, as respectivas frequências não puderam ser estimadas a partir das informações disponíveis.

Prolongamento do QT e Arritmia Ventricular Secundária à Hipocalcemia - Prolongamento do QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia têm sido identificados durante o uso de cloridrato de cinacalcete no pós-comercialização, as respectivas frequências não puderam ser estimadas a partir das informações disponíveis (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

População Pediátrica – A segurança de cloridrato de cinacalcete no tratamento de HPT secundário em pacientes pediátricos com ESRD em diálise foi avaliada em dois estudos clínicos controlados randomizados e em um estudo de braço único. Entre todos os pacientes pediátricos expostos ao cinacalcete nos estudos clínicos um total de 19 pacientes (24,1%; 64,5 por 100 pacientes ano) teve ao menos um evento de hipocalcemia. Um desfecho fatal foi relatado em um estudo clínico pediátrico em um paciente com hipocalcemia severa (vide **"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses ajustadas até 300 mg, uma vez por dia, foram administradas em pacientes adultos em diálise sem desfecho adverso. Uma dose diária de 3,9 mg/kg foi prescrita a um paciente pediátrico que recebeu diálise em estudos clínicos, com posterior dor de estômago leve, náusea e vômito.

A superdose de cloridrato de cinacalcete pode conduzir a hipocalcemia. No caso de superdose, os pacientes devem ser monitorados para os sinais e sintomas de hipocalcemia, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Uma vez que cinacalcete se liga fortemente às proteínas, a hemodiálise não é um tratamento eficaz para a superdose.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0298.0475

Farmacêutico Responsável: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado e produzido por: CRISTÁLIA - Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

USO SOB PRESCRIÇÃO

R_0475_04-1

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/07/2023	0772447233	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/l2	----------	--------	--------	----------	DIZERES LEGAIS	VPS	30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg
10/01/2025	0035341/25-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/l2	----------	--------	--------	----------	Harmonização textual	VPS	30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg
06/06/2025	----------	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----------	--------	--------	----------	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto	VPS	30 comprimidos revestidos de 30 mg ou 60 mg