

**CINACALCET**

COMPRESIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

**Fórmulas**

**Compromidos recubiertos x 30 mg**  
Cada comprimido recubierto contiene  
**En el Núcleo**  
Cinacalcet (como clorhidrato) 30,00 mg, Excipientes: Celulosa microcristalina 121,79 mg; Povidona K30 5,70 mg; Almidón pregelatinizado 15,20 mg; Crospovidona 11,40 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,95 mg; Estearato de magnesio 1,90 mg.  
**En la Cubierta**  
Hidroxiopropilmetilcelulosa E-15 1,665 mg; Talco 1,660 mg; Dióxido de titanio 1,675 mg; Povidona K 30 0,30 mg; Polietilenglicol 6000 0,70 mg.

**Compromidos recubiertos x 60 mg**  
Cada comprimido recubierto contiene  
**En el Núcleo**  
Cinacalcet (como clorhidrato) 60,00 mg, Excipientes: Celulosa microcristalina 243,580 mg; Povidona K 30 11,40 mg; Almidón pregelatinizado 30,40 mg; Crospovidona 22,80 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,90 mg; Estearato de magnesio 3,80 mg.  
**En la Cubierta**  
Talco 3,32 mg; Dióxido de titanio 3,35 mg; Povidona K 30 0,60 mg; Polietilenglicol 6000 1,40 mg; Hidroxiopropilmetilcelulosa E-15 3,33 mg.

**Acción Terapéutica:** agentes antiparatiroides.  
Código ATC H05BX01

**Indicaciones:** tratamiento de hiperparatiroidismo secundario (HPT) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en etapa terminal bajo terapia de mantenimiento con diálisis. Cinacalcet puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluye aglutinantes de fosfato y/o esteroides de Vitamina D, según corresponda.

Reducción de la hipercalcemia en pacientes con:  
• Carcinoma de paratiroides.  
• HPT primario para el cual se indicaría paratiroidectomía en base a los niveles de calcio en suero (según pautas relevantes de tratamiento), pero en el cual la paratiroidectomía no es clínicamente apropiada o está contraindicada.

**Acción Farmacológica:** el receptor sensible al calcio sobre la superficie de la célula principal de la glándula paratiroides es el principal regulador de la secreción de PTH. Cinacalcet es un agente calcimimético que reduce directamente los niveles de PTH al aumentar la sensibilidad de dicho receptor al calcio extracelular. La reducción en PTH produce a una disminución concomitante de los niveles de calcio sérico. Las reducciones en los niveles de PTH se relacionan con la concentración de cinacalcet. Inmediatamente después de la dosis, la PTH comienza a disminuir hasta un nadir aproximadamente 2 a 6 horas después de la dosis, correspondiendo con la Cmax de cinacalcet. De ahí en adelante, a medida que los niveles de cinacalcet comienzan a disminuir, los niveles de PTH aumentan hasta 12 horas después de la dosis, y luego la supresión de PTH permanece aproximadamente constante hasta el final del intervalo de la dosificación una vez por día. Los niveles de la PTH en los estudios clínicos de cinacalcet se midieron al final del intervalo de dosis.

Luego de alcanzar el estado estacionario, las concentraciones séricas de calcio permanecen constantes a lo largo del intervalo de dosificación.

**Farmacocinética:** luego de la administración oral de cinacalcet, la concentración máxima plasmática de cinacalcet se alcanza en aproximadamente 2 a 6 horas.

En base a comparaciones entre estudios, la biodisponibilidad absoluta de cinacalcet en individuos en ayunas se ha estimado en alrededor del 20-25%. La administración de cinacalcet con alimentos tiene como resultado un aumento de aproximadamente 50-60% en la biodisponibilidad de cinacalcet. Los aumentos en la concentración plasmática de cinacalcet son similares, independientemente del contenido graso de la comida.

Luego de la absorción, las concentraciones de cinacalcet disminuyen de forma bifásica con una vida media inicial de aproximadamente 6 horas y una vida media terminal de 30 a 40 horas. Los niveles del medicamento en estado estacionario se alcanzan dentro de los 7 días con acumulación mínima.

La AUC y la Cmax de cinacalcet aumentan aproximadamente linealmente a lo largo del rango de dosis de 30 a 180 mg una vez por día. A dosis por encima de 200 mg, la absorción estuvo saturada probablemente debido a una mala solubilidad.

El volumen de distribución es alto (aproximadamente 1000 litros), indicando una distribución extensa. Cinacalcet se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente el 97% y se distribuye mínimamente en los glóbulos rojos.

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

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

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

**Advertencias**  
**Convulsiones**  
En tres estudios clínicos de pacientes con Enfermedad renal crónica (ERC) con diálisis, 5% de los pacientes tanto en los grupos con cinacalcet como con placebo informaron antecedentes de trastorno convulsivo en la línea de base. En estos estudios, se observaron convulsiones en 1,4% de los pacientes tratados con cinacalcet y en 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Mientras que el fundamento para la diferencia informada en la tasa de convulsiones no es claro, el umbral de convulsiones baja por reducciones significativas en los niveles de calcio en suero.

**Hipotensión y/o empeoramiento de insuficiencia cardiaca**  
En la vigilancia de seguridad posterior a la comercialización, se han informado casos aislados, idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de insuficiencia cardiaca en pacientes con función cardiaca deteriorada, en los cuales no pudo descartarse por completo una relación causal con cinacalcet y puede estar mediada por reducciones en los niveles de calcio en suero. Los datos de estudios clínicos mostraron que hubo hipotensión en 7% de los pacientes tratados con cinacalcet, en 12% de los pacientes tratados con placebo, y se informó insuficiencia cardiaca en el 2% de los pacientes que recibían cinacalcet o placebo.

**Precalcación**  
**Calcio en suero**  
El tratamiento de cinacalcet no debe comenzarse en pacientes con calcio en suero (corregido en función de albúmina) por debajo del límite inferior del rango normal.

Como cinacalcet reduce el calcio en suero, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a la ocurrencia de hipocalcemia. En pacientes con ERC que reciben diálisis a quienes se les administró cinacalcet, el 4% de los valores de calcio en suero fueron inferiores a 7,5 mg/dL (1,875 mmol/L).

En el caso de hipocalcemia, pueden usarse aglutinantes de fosfato que contengan calcio, esteroides de Vitamina D y/o ajuste de las concentraciones de calcio del fluido de diálisis para aumentar el calcio en suero.

Si la hipocalcemia persiste, reducir la dosis o discontinuar la administración de cinacalcet. Las manifestaciones potenciales de hipocalcemia pueden incluir parestesias, mialgias, calambres, tetania y convulsiones.

Cinacalcet no está indicado para pacientes con ERC que no se encuentran en diálisis. Los estudios de investigación han mostrado que los pacientes con ERC que no se encuentran en diálisis tratados con cinacalcet tienen un mayor riesgo de hipocalcemia (niveles de calcio en suero < 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L]) en comparación con los pacientes con ERC tratados con cinacalcet, respectivamente. Los náuseas y los vómitos deben a menores niveles de calcio en la línea de base y/o la presencia de una función renal residual.

**Generales**  
Puede desarrollarse una enfermedad ósea adinámica si los niveles de PTH son suprimidos crónicamente por debajo de aproximadamente 1,5 veces el límite superior normal con la valoración de iPTH. Si los niveles de iPTH disminuyen, por debajo del rango meta recomendado en los pacientes tratados con cinacalcet, debe reducirse su dosis y/o la de esteroides de vitamina D o discontinuar la terapia.

**Niveles de testosterona**  
Los niveles de testosterona a menudo están por debajo del rango normal en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. En un estudio clínico de pacientes con ERC con diálisis, los niveles de testosterona libre disminuyeron en una mediana del 31,3% en los pacientes tratados con cinacalcet y en 16,3% en los pacientes tratados con placebo después de 6 meses de tratamiento. Una extensión abierta de este estudio no mostró otras reducciones en las concentraciones de testosterona libre y total a lo largo de un período de 3 años en los pacientes tratados con cinacalcet. Se desconoce la significancia clínica de estas reducciones en la testosterona en suero.

**Delicor hepático**  
Debido al potencial de niveles plasmáticos de cinacalcet de 2 a 4 veces superiores en pacientes con deterioro hepático moderado a severo (clasificación de Child-Pugh), cinacalcet debe usarse con cautela en estos pacientes y se debe monitorear de cerca el tratamiento.

**Lactosa**  
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa, o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**  
No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, determinadas reacciones adversas pueden afectar la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

**Interacciones medicamentosas**  
**Efectos de otros medicamentos sobre cinacalcet**  
Cinacalcet es metabolizado en parte por la enzima CYP3A4. La co-administración de ketocanazol (200 mg dos veces al día), un potente inhibidor de CYP3A4, causó un aumento aproximado de 2 veces en los niveles de cinacalcet.

Puede requerirse el ajuste de dosis de cinacalcet si un paciente que recibe cinacalcet también recibe una terapia con un potente inhibidor (por ej. ketocanazol, itraconazol, telitronina, voriconazol, ritonavir) o inductor (por ej. rifampicina) de esta enzima (ver advertencias).

**Trastornos del sistema nervioso**  
Poco frecuentes: mareos, parestesia  
Poco frecuentes: convulsiones

**Trastornos gastrointestinales**  
Muy frecuentes: náuseas, vómitos  
Poco frecuentes: dispepsia, diarrea  
**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**  
Frecuentes: sarpullido  
**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos**  
Frecuentes: mialgia  
**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**  
Frecuentes: astenia  
**Exploraciones complementarias**  
Frecuentes: hipocalcemia, niveles reducidos de testosterona (ver advertencias)

**Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario:** el perfil de seguridad de Cinacalcet en estas poblaciones de pacientes es consistente coincidente con el observado en los pacientes con enfermedad renal crónica. Las reacciones adversas más frecuentes en estas poblaciones de pacientes fueron las náuseas y los vómitos.

**Sobredosis:** se han administrado a pacientes dializados dosis tituladas de hasta 300 mg una vez al día. La sobredosis de cinacalcet puede provocar hipocalcemia. En caso de sobredosis, el paciente debe someterse a vigilancia para detectar los signos y síntomas de hipocalcemia, y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Puesto que cinacalcet presenta una elevada unión a proteínas, la hemodilísis no es un tratamiento eficaz para la sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital A, Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777, 0800-333-0160, Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694, Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**Presentación:** envases con 30 comprimidos recubiertos.  
Fecha de última revisión: mayo de 2015.

**Forma de conservación:**  
- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura entre 15 y 30 °C.  
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico, ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Certificado N° 57.699.

Elaboración en Virgilio 844/56, C.A.B.A. - Argentina. Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - C.A.B.A. - Argentina.

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**CONSULTE A SU MÉDICO**

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar AMINET y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

**¿Qué es AMINET y para qué se usa?**  
AMINET es una medicación que baja los niveles de la hormona paratiroides (PTH), calcio, y fósforo en el cuerpo. AMINET se usa para tratar el hiperparatiroidismo (función hiperactiva de las glándulas paratiroides) en las personas que reciben diálisis de larga duración por una enfermedad del riñón.

AMINET también se usa para bajar niveles de calcio en personas con cáncer de las glándulas paratiroides. AMINET puede también usarse para fines no mencionados en esta guía del medicamento.

**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre AMINET?**  
Usted no debe tomar este medicamento si es alérgico a cinacalcet. Llame a su médico de inmediato si usted tiene un efecto secundario grave durante la toma de AMINET como entumecimiento sensación de hormigueo alrededor de su boca, ritmo cardiaco rápido o lento, tensión o contracción muscular, reflejos hiperactivos, convulsiones.

\* medicamento para el dolor como codeína, hidrocodona, o tramadol.  
**¿Cómo debo conservar AMINET?**  
- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura entre 15 y 30 °C.  
- Mantener alejado del alcance de los niños.

**Presentación:** envases con 30 comprimidos recubiertos.  
**Si Ud se aplica dosis mayores de AMINET de las que debiera**  
En caso de sobredosis, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital A, Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777, 0800-333-0160, Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694, Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiendo a otras personas".**  
**"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT telefónico 0800-333-1234"**

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.** 

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico, ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Certificado N° 57.699.

Elaboración en Virgilio 844/56, C.A.B.A. - Argentina. Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - C.A.B.A. - Argentina.

Luego de la administración de una dosis radiomarcada de 75 mg a voluntarios sanos,

cinacalcet fue rápida y extensamente metabolizada mediante oxidación seguida de conjugación. La excreción renal de los metabolitos fue la ruta prevalente de eliminación de la radioactividad. Aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en la orina y el 15% en las heces.

**Personas de edad avanzada:** no existen diferencias clínicamente relevantes a causa de la edad en la farmacocinética de cinacalcet. Insuficiencia renal: el perfil farmacocinético de cinacalcet en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, y aquellos con hemodilísis o diálisis peritoneal es comparable al perfil en voluntarios sanos.

**Insuficiencia hepática:** el deterioro hepático leve no afectó considerablemente la farmacocinética de cinacalcet. En comparación con individuos con función hepática normal, la AUC promedio de cinacalcet fue aproximadamente 2 veces mayor en individuos con deterioro moderado y aproximadamente 4 veces mayor en individuos con deterioro severo. La media de la vida media de cinacalcet se prolonga en un 33% y 70% en pacientes con deterioro hepático moderado y severo, respectivamente. La unión de cinacalcet a proteínas no se ve afectada por la función hepática deteriorada. Como las dosis son tituladas para cada individuo en base a parámetros de seguridad y eficacia, no es necesario otro ajuste de dosis para los individuos con deterioro hepático.

**Sexo:** el aclaramiento de cinacalcet puede ser menor en las mujeres que en los hombres. Como las dosis son tituladas para cada individuo, no es necesario otro ajuste de dosis en base al sexo. **Población pediátrica:** se ha estudiado la farmacocinética de cinacalcet en 12 pacientes pediátricos (6-17 años) con enfermedad renal crónica que reciben diálisis luego de una dosis oral única de 15 mg. Los valores medios de la AUC y de la Cmax (23,5 (rango 7,22 a 77,2) ng\*hr/mL y 7,26 (rango 1,80 a 17,4) ng/mL, respectivamente) estuvieron aproximadamente dentro del 30% de las medias para los valores de AUC y Cmax observados en un estudio único en adultos sanos luego de una dosis única de 30 mg (33,6 (rango 4,75 a 66,9) ng\*hr/mL y 5,42 (rango 1,41 a 12,7) ng/mL, respectivamente).

Debido a los datos limitados de los pacientes pediátricos, no puede descartarse el potencial de mayores exposiciones en los individuos pediátricos más livianos/jóvenes en relación con los más pesados/mayores para una dosis determinada de cinacalcet. No se ha estudiado la farmacocinética en individuos pediátricos después de dosis múltiples. Fumadores: el aclaramiento de cinacalcet es mayor en los fumadores que en los no fumadores, probablemente debido a la inducción del metabolismo mediado por CYP1A2. Si un paciente deja de fumar o comienza a fumar, los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden cambiar y puede ser necesario el ajuste de dosis.

**Posología y Modo de administración**  
**Hiperparatiroidismo secundario**  
**Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años)**  
La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez por día. Cinacalcet debe ser titulado cada 2 a 4 semanas hasta una dosis máxima de 180 mg una vez por día para alcanzar un nivel objetivo de hormona paratiroides (PTH) en pacientes dializados de entre 150-300 pg/mL (15,9-31,8 pmol/L) en la valoración de la PTH (iPTH) intacta. Los niveles de PTH deben evaluarse por lo menos 12 horas después de la dosis con cinacalcet. Se debe hacer referencia a pautas de tratamiento actuales.

La PTH debe medirse 1 a 4 semanas después del inicio o ajuste de dosis de cinacalcet. La PTH debe monitorearse aproximadamente cada 1-3 meses durante el mantenimiento. Puede usarse la PTH intacta (iPTH) o la PTH bioactiva (biPTH) para medir los niveles de PTH; el tratamiento con cinacalcet no altera la relación entre la iPTH y la biPTH.

Durante la titulación de la dosis, los niveles de calcio en suero deben ser monitoreados frecuentemente, y dentro de la semana del inicio o ajuste de dosis de cinacalcet. Una vez que se ha establecido la dosis de mantenimiento, debe medirse el calcio en suero aproximadamente de forma mensual. Si los niveles de calcio en suero disminuyen por debajo del rango normal, deben tomarse las medidas apropiadas, incluyendo el ajuste de la terapia concomitante (ver precauciones).

**Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario**  
**Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años)**  
La dosis inicial recomendada de cinacalcet para adultos es de 30 mg dos veces por día. La dosis de cinacalcet debe titularse cada 2 a 4 semanas a través de dosis secuenciales de 30 mg dos veces/día, 60 mg dos veces/día, 90 mg dos veces/día, y 90 mg tres o cuatro veces por día según sea necesario para reducir la concentración de calcio en suero a o por debajo del límite superior normal. La dosis máxima utilizada en estudios clínicos fue de 90 mg cuatro veces por día.

Pantoprazol: la co-administración de pantoprazol al inicio o del ajuste de dosis de cinacalcet. Una vez que se han establecido los niveles de dosis de mantenimiento, el calcio en suero debe medirse cada 2 a 3 meses. Luego de la titulación a la dosis máxima de cinacalcet, el calcio en suero debe ser monitoreado en forma periódica; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes en el calcio en suero, debe considerarse la discontinuación de la terapia de cinacalcet (ver farmacología).

**Deterioro hepático**  
No es necesario ningún cambio en la dosis inicial. Cinacalcet debe ser utilizado con cautela en pacientes con deterioro hepático moderado a severo y el tratamiento debe ser monitoreado de cerca durante la titulación de la dosis y la continuación del tratamiento (ver farmacocinética y precauciones).

**Método de administración**  
Para uso oral. Se recomienda tomar cinacalcet con alimentos o inmediatamente después de una comida, ya que los estudios han mostrado que la biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se lo toma con alimentos (ver farmacocinética).

Los comprimidos deben tomarse enteros y no dividírlas.

Los datos in vitro indican que cinacalcet es metabolizado en parte por CYP1A2. El hábito de fumar induce la CYP1A2; el aclaramiento de cinacalcet fue un 36-38% mayor en los fumadores que en los no fumadores. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores de CYP1A2 (por ej. fluvoxamina, ciprofloxacina) sobre los niveles plasmáticos de cinacalcet.

Puede ser necesario un ajuste de dosis si un paciente comienza o deja de fumar o cuando se inicia o se discontinúa un tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP1A2. **Carbonato de calcio:** la co-administración de carbonato de calcio (dosis única de 1.500 mg) no alteró la farmacocinética de cinacalcet. **Sevelamer:** la co-administración de sevelamer (2400 mg tres veces al día) no afectó la farmacocinética de cinacalcet.

**Pantoprazol:** la co-administración de pantoprazol (80 mg una vez al día) no alteró la farmacocinética de cinacalcet. **Efecto de cinacalcet sobre otros medicamentos**  
**Productos farmacéuticos metabolizados por la enzima P450 2D6 (CYP2D6):**  
Cinacalcet es un potente inhibidor de CYP2D6. Pueden ser necesarios ajustes de dosis de los productos farmacéuticos concomitantes cuando se administra cinacalcet con sustancias con un índice terapéutico estrecho, tituladas individualmente, que son metabolizadas predominantemente por CYP2D6 (por ej., flecaína, propafenona, metoprolol administradas en la insuficiencia cardiaca, desipramina, nortriptilina, clomipramina) (ver advertencias).

**Desipramina:** la administración concurrente de 90 mg de cinacalcet una vez por día con 50 mg de desipramina, un antidepresivo tricíclico metabolizado principalmente por CYP2D6, aumentó de forma significativa la exposición a desipramina en 3,6 veces (IC 90% 3,0; 4,4) en los metabolizadores externos de CYP2D6.

**Warfarina:** las dosis orales múltiples de cinacalcet no afectaron la farmacocinética o farmacodinámica (según se mide mediante el tiempo de protrombina y el factor de coagulación VII) de warfarina. La falta de efecto de cinacalcet sobre la farmacocinética de R- y S-warfarina y la ausencia de autoinducción tras múltiples dosis en pacientes indica que cinacalcet no es un inductor de CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 en humanos.

**Midazolam:** la co-administración de cinacalcet (90 mg) con midazolam administrado de forma oral (2 mg), un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5, no alteró la farmacocinética de midazolam. Estos datos indican que cinacalcet no afectaría la farmacocinética de aquellas clases de fármacos que son metabolizados por CYP3A4 y CYP3A5, tales como determinados inmunosupresores, incluyendo ciclosporina y tacrolimus.

**Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad**  
Cinacalcet no fue teratogénico en conejos al ser administrado a una dosis de 0,4 veces la dosis máxima para humanos (calculada a partir del ABC) para HPT secundario (180 mg diarios). La dosis no teratogénica en ratas fue 4,4 veces la dosis máxima (calculada a partir del ABC) para el HPT secundario. No hubo efectos sobre la fertilidad en machos o hembras de carcinogénesis, pero no se observaron en los estudios en perros y monos o en ensayos clínicos en los que se monitorizó la formación de cataratas.

Se sabe que las cataratas ocurren en roedores como consecuencia de la hipocalcemia. En estudios in vitro bajo las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de C150 para el transportador de serotonina y para los canales hTRP 7, 2 veces superiores, respectivamente, que la C150 para el receptor sensible al calcio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hecho; no obstante, no se puede descartar completamente el potencial de cinacalcet para actuar sobre estos objetivos secundarios. **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos sobre el uso de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres, se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

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

Se sabe que las cataratas ocurren en roedores como consecuencia de la hipocalcemia. En estudios in vitro bajo las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de C150 para el transportador de serotonina y para los canales hTRP 7, 2 veces superiores, respectivamente, que la C150 para el receptor sensible al calcio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hecho; no obstante, no se puede descartar completamente el potencial de cinacalcet para actuar sobre estos objetivos secundarios. **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos sobre el uso de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres, se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

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

Se sabe que las cataratas ocurren en roedores como consecuencia de la hipocalcemia. En estudios in vitro bajo las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de C150 para el transportador de serotonina y para los canales hTRP 7, 2 veces superiores, respectivamente, que la C150 para el receptor sensible al calcio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hecho; no obstante, no se puede descartar completamente el potencial de cinacalcet para actuar sobre estos objetivos secundarios. **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos sobre el uso de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres, se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

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

Se sabe que las cataratas ocurren en roedores como consecuencia de la hipocalcemia. En estudios in vitro bajo las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de C150 para el transportador de serotonina y para los canales hTRP 7, 2 veces superiores, respectivamente, que la C150 para el receptor sensible al calcio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hecho; no obstante, no se puede descartar completamente el potencial de cinacalcet para actuar sobre estos objetivos secundarios. **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos sobre el uso de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres, se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

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

Se sabe que las cataratas ocurren en roedores como consecuencia de la hipocalcemia. En estudios in vitro bajo las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de C150 para el transportador de serotonina y para los canales hTRP 7, 2 veces superiores, respectivamente, que la C150 para el receptor sensible al calcio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hecho; no obstante, no se puede descartar completamente el potencial de cinacalcet para actuar sobre estos objetivos secundarios. **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos sobre el uso de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres, se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

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

Se sabe que las cataratas ocurren en roedores como consecuencia de la hipocalcemia. En estudios in vitro bajo las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de C150 para el transportador de serotonina y para los canales hTRP 7, 2 veces superiores, respectivamente, que la C150 para el receptor sensible al calcio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hecho; no obstante, no se puede descartar completamente el potencial de cinacalcet para actuar sobre estos objetivos secundarios. **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos sobre el uso de cinacalcet en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el parto o el desarrollo fetal en ratas a dosis que habían provocado hipocalcemia severa en las madres, se ha demostrado que cinacalcet atraviesa la barrera placentaria en conejos.

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

Se sabe que las cataratas ocurren en roedores como consecuencia de la hipocalcemia. En estudios in vitro bajo las mismas condiciones experimentales, se observaron valores de C150 para el transportador de serotonina y para los canales hTRP 7, 2 veces superiores, respectivamente, que la C150 para el receptor sensible al calcio.