República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-10037-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-87534341-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-87534341-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIMPARA / CINACALCET, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CINACALCET 30 mg (COMO CINACALCET CLORHIDRATO 33,06 mg), CINACALCET 60 mg (COMO CINACALCET CLORHIDRATO 66,12 mg) y CINACALCET 90 mg (COMO CINACALCET CLORHIDRATO 99,18 mg); aprobada por Certificado Nº 56.060.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MIMPARA / CINACALCET, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CINACALCET 30 mg (COMO CINACALCET CLORHIDRATO 33,06 mg), CINACALCET 60 mg (COMO CINACALCET CLORHIDRATO 66,12 mg) y CINACALCET 90 mg (COMO CINACALCET CLORHIDRATO 99,18 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-100478378-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-100478718-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 56.060, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-87534341-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.12.10 13:34:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.10 13:34:47 -03:00

MIMPARA®
CINACALCET (como clorhidrato)
Comprimido recubierto de 30 mg – 60 mg – 90 mg
Vía oral

Fabricado en Canadá Venta bajo receta

Fórmula cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto de 30 mg contiene:

Cinacalcet (como clorhidrato)	33,06 mg
(equivalente a cinacalcet	30,00 mg)
Almidón pregelatinizado	12,02 mg
Celulosa microcristalina	121,82 mg
Povidona	3,68 mg
Crospovidona	7,62 mg
Dióxido de silicio coloidal (Sílice coloidal anhidro)	0,90 mg
Estearato de magnesio (No bovino)	0,90 mg
Opadry II Verde	7,20 mg
(incluyendo Lactosa	2,74 mg)
Opadry Transparente	2,70 mg
Cera de carnauba	0,018 mg

Cada comprimido recubierto de 60 mg contiene:

Cinacalcet (como clorhidrato)	66,12 mg
(equivalente a cinacalcet	60,00 mg)
Almidón pregelatinizado	24,04 mg
Celulosa microcristalina	243,64 mg
Povidona	7,36 mg
Crospovidona	15,24 mg
Dióxido de silicio coloidal (Sílice coloidal anhidro)	1,80 mg
Estearato de magnesio (No bovino)	1,80 mg
Opadry II Verde	14,40 mg
(incluyendo Lactosa	5,47 mg)

Farm. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Opadry Transparente	5,40 mg
Cera de carnauba	0,036 mg

Cada comprimido recubierto de 90 mg contiene:

Cinacalcet (como clorhidrato)	99,18 mg
(equivalente a cinacalcet	90,00 mg)
Almidón pregelatinizado	36,06 mg
Celulosa microcristalina	365,46 mg
Povidona	11,04 mg
Crospovidona	22,86 mg
Dióxido de silicio coloidal (Sílice coloidal anhidro)	2,70 mg
Estearato de magnesio (No bovino)	2,70 mg
Opadry II verde	21,60 mg
(incluyendo Lactosa	8,21 mg)
Opadry Transparente	8,10 mg
Cera de carnauba	0,054 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Homeostasis cálcica, agentes antiparatiroideos.
Código ATC H05BX01

FARMACOLOGÍA:

El receptor sensible al calcio sobre la superficie de la célula principal de la glándula paratiroidea 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 del receptor sensible al calcio extracelular. La reducción en *PTH* está vinculada a una disminución concomitante de los niveles de calcio sérico.

Las reducciones en los niveles de *PTH* se correlacionan con la concentración de cinacalcet.

Co-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

Luego de la administración oral de Mimpara, 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 Mimpara con alimentos tiene como resultado un aumento de aproximadamente 50-80% en la biodisponibilidad de cinacalcet. Los aumentos en la concentración plasmática de cinacalcet son similares, independientemente del contenido graso de la comida.

A dosis por encima de 200 mg, la absorción estuvo saturada probablemente debido a una mala solubilidad.

Distribución

El volumen de distribución es alto (aproximadamente 1.000 litros), indicando una distribución extensa. Cinacalcet se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente el 97% y se distribuye mínimamente en los glóbulos rojos.

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 farmacocinética de cinacalcet no cambia a lo largo del tiempo.

Biotransformación

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.

Farm. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APOLERAN
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Con base en los 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.

Eliminación

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 vía prevalente de eliminación de la radioactividad. Aproximadamente el 80% de la dosis se recuperó en la orina y el 15% en las heces.

Linealidad/no linealidad

El *AUC* y la C_{max} de cinacalcet aumentan aproximadamente de forma lineal a lo largo del rango de dosis de 30 a 180 mg una vez por día.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Poco después de la dosis, la *PTH* comienza a disminuir hasta un nadir entre aproximadamente 2 y 6 horas posteriores a la dosis, que se corresponde con la C_{max} de cinacalcet. De ahí en adelante, a medida que los niveles de cinacalcet comienzan a disminuir, los niveles de *PTH* aumentan hasta 12 horas posteriores a la dosis, y luego la supresión de la *PTH* se mantiene aproximadamente constante hasta el final del intervalo de la dosis de una sola toma diaria. Los niveles de la *PTH* en los estudios clínicos de Mimpara se midieron al final del intervalo de dosis.

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 hemodiálisis o diálisis peritoneal es comparable al perfil en voluntarios sanos.

Fdo. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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 clearance 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 (ERC) que reciben diálisis luego de una dosis oral única de 15 mg. Los valores medios de la *AUC* y de la C_{max} (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 C_{max} 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 en 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.

Fumadores: El clearance 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.

Farm. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

INDICACIONES:

Tratamiento de hiperparatiroidismo secundario (*HPT*) en pacientes adultos con enfermedad renal en etapa terminal (*ESRD*, por sus siglas en inglés) bajo terapia de mantenimiento con diálisis.

Mimpara puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluye aglutinantes de fosfato y/o esteroles de Vitamina D, según corresponda.

Reducción de la hipercalcemia en pacientes adultos 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.

DOSIS Y 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. Mimpara debe ser titulado cada 2 a 4 semanas hasta una dosis máxima de 180 mg una vez por día para alcanzar una hormona meta paratiroidea (*PTH*) en pacientes con diálisis 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 Mimpara. 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 Mimpara. La *PTH* debe monitorearse aproximadamente cada 1-3 meses durante el mantenimiento. Puede usarse la *PTH* intacta (*iPTH*) o la *PTH* biointacta (*biPTH*) para medir los niveles de *PTH*; el tratamiento con Mimpara no altera la relación entre la *iPTH* y la *biPTH*.

Los niveles de calcio sérico corregido se deben medir y controlar y deben estar por encima del límite inferior del intervalo de normalidad antes de la administración de la primera dosis de Mimpara (ver Advertencias y

Farm. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P 14128
MONTE VERDE S.A.

Precauciones). El intervalo de normalidad del calcio puede diferir según los métodos utilizados por su laboratorio local.

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 Mimpara. 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.

Si el calcio sérico está por debajo de 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) pero se mantiene por encima de 7,5 mg/dL (1,875 mmol/L), o si aparecen síntomas de hipocalcemia, se pueden utilizar aglutinantes de fosfato que contienen calcio, esteroles de vitamina D y/o ajuste de las concentraciones de calcio del fluido de diálisis para aumentar el calcio sérico. Si la hipocalcemia persiste, reducir la dosis o discontinuar la administración de Mimpara. Si el calcio sérico es de 7,5 mg/dL (1,875 mmol/L) o está por debajo de ese valor, o si los síntomas de hipocalcemia persisten y la dosis de vitamina D no puede aumentarse, suspender la administración de Mimpara hasta que los niveles de calcio alcancen los 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) y/o los síntomas de hipocalcemia se hayan resuelto. Se debe reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis más baja de Mimpara.

Niños y adolescentes
Ver reacciones adversas.

Cambio de etelcalcetida a Mimpara

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

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años)
La dosis inicial recomendada de Mimpara para adultos es de 30 mg dos veces por día. La dosis de Mimpara 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.

El calcio en suero debe medirse dentro de la semana del inicio o del ajuste de dosis de Mimpara. 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 Mimpara, 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 Mimpara (ver farmacología).

Niños y adolescentes
Ver reacciones adversas.

Deterioro hepático
No es necesario ningún cambio en la dosis inicial. Mimpara 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 Mimpara 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 dividirlos.

CONTRAINDICACIONES:

Fern. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (ver fórmula cualitativa y cuantitativa).

Hipocalcemia (ver dosis y administración *y* precauciones).

ADVERTENCIAS:

Convulsiones
En estudios clínicos, se observaron convulsiones en 1,4% de los pacientes tratados con Mimpara y en 0,7% 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. Por ello, los niveles de calcio sérico se deben controlar estrechamente en los pacientes que reciben Mimpara, particularmente en aquellos pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo.

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.

PRECAUCIONES:

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

Se han reportado eventos con riesgo de muerte y resultados fatales asociados con hipocalcemia en pacientes tratados con Mimpara, incluidos pacientes

Dra. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P 14128
MONTE VERDE S.A.

pediátricos. Las manifestaciones de hipocalcemia podrían incluir parestesias, mialgias, calambres, tetania y convulsiones. Las disminuciones del calcio sérico también pueden prolongar el intervalo *QT*, lo cual podría generar arritmia ventricular. Se han reportado casos de prolongación del *QT* y de arritmia ventricular secundarias a la hipocalcemia en pacientes tratados con cinacalcet (ver reacciones adversas). Se recomienda tener precaución en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del *QT*, por ejemplo en pacientes con síndrome congénito del intervalo *QT* prolongado o en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que pueden causar prolongación del *QT*.

Como cinacalcet reduce el calcio en suero, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a la ocurrencia de hipocalcemia. El calcio en sangre se debe medir dentro de la primera semana luego del comienzo o del ajuste de dosis de Mimpara.

De los pacientes con insuficiencia renal crónica (ERC) que reciben diálisis y estaban en tratamiento con Mimpara, el 29% en los ensayos de registro y el 21% y 33% (dentro de los primeros 6 meses y en el general, respectivamente) en el ensayo clínico *EVOLVE (**EValuation Of** Cinacalcet HCl Therapy to **L**ower CardioVascular **E**vents* - Evaluación de terapia con cinacalcet HCI para bajar los eventos cardiovasculares) tuvieron al menos un valor de calcio sérico menor a 7,5 mg/dL (1,875 mmol/L).

Cinacalcet no está indicado para pacientes con ERC que no se encuentran con diálisis. Los estudios de investigación han mostrado que los pacientes con ERC que no se encuentran con 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 que están con diálisis, lo cual se puede deber a menores niveles de calcio en la línea de base y/o la presencia de una función renal residual.

<u>Administración concomitante con otros medicamentos</u>
Administrar cinacalcet con precaución en pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos que reduzcan el calcio sérico. Controlar estrechamente los niveles de calcio sérico (ver interacciones).

Los pacientes en tratamiento con cinacalcet no deben recibir etelcalcetida. La administración concomitante puede resultar en hipocalcemia grave.

Farm. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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 *PTH* disminuyen por debajo del rango meta recomendado en los pacientes tratados con Mimpara, debe reducirse la dosis de Mimpara y/o de esteroles de vitamina D o discontinuar la terapia.

Eventos neoplásicos

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 3883 pacientes en diálisis, se reportaron eventos neoplásicos en 2,9 y 2,5 pacientes por 100 paciente-años en los grupos de tratamiento con Mimpara y con placebo, respectivamente. No se ha establecido una relación causal con Mimpara.

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 insuficiencia renal crónica en diálisis, los niveles de testosterona libre disminuyeron en una mediana del 31,3% en los pacientes tratados con Mimpara 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 Mimpara. Se desconoce la significancia clínica de estas reducciones en la testosterona en suero.

Deterioro 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*), Mimpara 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

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Se han notificado mareos y convulsiones, que pueden tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, en pacientes que recibían Mimpara (ver Advertencias y Precauciones).

INTERACCIONES:

Medicamentos que reducen el calcio sérico

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

Efectos de otros medicamentos sobre cinacalcet

Cinacalcet es metabolizado en parte por la enzima CYP3A4. La co-administración de ketoconazol (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 Mimpara si un paciente que recibe Mimpara inicia o discontinúa una terapia con un potente inhibidor (por ej. ketoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) o inductor (por ej. rifampicina) de esta enzima (ver advertencias).

Los datos *in vitro* indican que cinacalcet es metabolizado en parte por CYP1A2. El hábito de fumar induce la CYP1A2; el clearance de cinacalcet fue un 36-38% más 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.

Dra. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N 11562 - M.P 14128
MONTE VERDE S.A.

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 Mimpara con sustancias con un índice terapéutico estrecho, tituladas individualmente, que son metabolizadas predominantemente por CYP2D6 (por e.j. flecainida, propafenona, metoprolol, 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 extensos de CYP2D6.

Dextrometorfano: Dosis múltiples de 50 mg de cinacalcet incrementaron 11 veces el AUC de 30 mg de dextrometorfano (metabolizado principalmente por CYP2D6) en metabolizadores rápidos para 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

Farm. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 11562 - M.P 14128
MONTE VERDE S.A.

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 teratógena 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 expuestos a una dosis máxima que correspondería a 4 veces la dosis en humanos de 180 mg/día (el margen de seguridad en la pequeña población de pacientes que recibieron una dosis clínica máxima de 360 mg al día, sería aproximadamente la mitad de los márgenes arriba indicados).

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

Cinacalcet no mostró potencial genotóxico 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 carcinogenicidad, 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 CI_{50} para el transportador de serotonina y para los canales K_{ATP}, 7 y 12 veces superiores, respectivamente, que la CE_{50} 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.

Farm. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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 postnatal. En estudios realizados con ratas y conejos preñados no se han observado toxicidades embrionarias ni fetales a excepción de una disminución en el peso fetal de las ratas a dosis vinculadas a toxicidad en las madres.

Mimpara debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si cinacalcet se excreta en la leche humana. Cinacalcet se excreta en la leche de ratas lactantes con una alta relación leche/plasma. Después de una evaluación detenida de la relación riesgo/beneficio, se deberá decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento con Mimpara.

No hay datos clínicos relacionados con el efecto de cinacalcet sobre la fertilidad. No hubo efectos sobre la fertilidad en estudios en animales.

REACCIONES ADVERSAS:

a) Resumen de perfil de seguridad

<u>Hiperparatiroidismo secundario, carcinoma paratiroideo e hiperparatiroidismo primario</u>

De acuerdo con los datos disponibles de pacientes que recibieron cinacalcet en estudios controlados con placebo y estudios de un solo grupo de tratamiento, las reacciones adversas que se reportaron con más frecuencia fueron náuseas y vómitos. Las náuseas y los vómitos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter pasajero en la mayoría de pacientes. La discontinuación de la terapia como resultado de las reacciones adversas se debió principalmente a las náuseas y los vómitos.

Farm. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

b) Listado en forma de tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que, por lo menos, se cree pueden atribuirse al tratamiento con cinacalcet en los estudios controlados con placebo y los estudios de un solo grupo de tratamiento basados en la evaluación de la mejor evidencia disponible sobre causalidad se enumeran más abajo utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 to < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/ 1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	**Incidencia en los sujetos**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente*	Reacciones por hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia
	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Convulsiones†
	Frecuente	Mareos
	Frecuente	Parestesia
	Frecuente	Dolor de cabeza
Trastornos cardiacos	Desconocida*	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca†
	Desconocida*	Prolongación del *QT* y arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia†
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuente	Disnea
	Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Muy frecuente	Vómitos

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	Incidencia en los sujetos	Reacción adversa
	Frecuente	Dispepsia
	Frecuente	Diarrea
	Frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Dolor abdominal superior
	Frecuente	Constipación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Sarpullido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia
	Frecuente	Espasmos musculares
	Frecuente	Dolor de espalda
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la inyección	Frecuente	Astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Hipocalcemia†
	Frecuente	Hiperpotasemia
	Frecuente	Disminución de los niveles de testosterona†

†ver secciones de advertencias, precauciones
*ver sección c

c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones por hipersensibilidad.
Durante el uso de Mimpara poscomercialización, se identificaron reacciones de hipersensibilidad, incluso angioedema y urticaria. La frecuencia de los términos preferentes individuales –angioedema y urticaria, entre otros– no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Hipotensión y/o empeoramiento de insuficiencia cardiaca
Durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización, se han informado casos idiosincrásicos de hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia

Farm. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

cardiaca en pacientes tratados con cinacalcet con función cardiaca deteriorada ya existente, la frecuencia de los cuales no se puede estimar a partir de los datos disponibles.

Prolongación del QT y arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia
Durante el uso poscomercialización de Mimpara, se detectaron casos de prolongación del QT y arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia, cuyas frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles (ver precauciones).

d) Población pediátrica

Mimpara no está indicado para uso en pacientes pediátricos.

En un ensayo clínico, se reportó un resultado fatal en un paciente pediátrico con hipocalcemia severa (ver precauciones).

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:

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

La sobredosis de Mimpara 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 hemodiálisis no es un tratamiento eficaz para la sobredosis.

En el caso de sobredosis, concurra al hospital más cercano o contacte a los siguientes Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez
Teléfono: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas
Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

IF-2019-88047887-APN-DNPM#ANMAT
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:
Conserve en el envase original a no más de 30ºC.

PRESENTACIÓN:
Frasco con 30 comprimidos recubiertos, envasado en una caja.

No todas las concentraciones pueden estar comercializándose.

Fecha de la última versión: XXXXXX

Mantener fuera del alcance de los niños.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N° 56060

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.
DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n esq. Calle 8. Departamento de Pocito.– Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur - Farmacéutica

ELABORADO EN: Patheon Inc., Toronto Region Operations, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, Canadá

Farm. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P 14128
MONTE VERDE S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-100478378-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-87534341 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.08 14:05:12 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.08 14:05:15 -03:00

INFORMACIÓN
PARA EL PACIENTE
MIMPARA®
CINACALCET
Comprimidos Recubiertos: 30 mg, 60 mg, 90 mg
Vía oral

Fabricado en Canadá | Venta bajo receta

Lea atentamente este folleto antes de empezar a tomar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

- Guarde este folleto; puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico**.
- Este medicamento fue prescripto únicamente para usted. No se lo pase a otras personas. Puede hacerles daño, aunque sus signos de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si se le presenta alguno de los efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no figure en este prospecto. Vea la sección 'Posibles eventos adversos'.

CONTENIDOS DE ESTE PROSPECTO:

1. QUÉ ES MIMPARA Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. ANTES DE UTILIZAR MIMPARA
3. CÓMO UTILIZAR MIMPARA
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES MIMPARA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Mimpara trabaja controlando los niveles de la hormona paratiroidea (*PTH*), calcio y fósforo en el cuerpo. Se utiliza para tratar problemas con los órganos llamados glándulas paratiroideas. Las paratiroides son cuatro glándulas pequeñas en el cuello, cerca de la glándula tiroides, que producen la hormona paratiroidea (*PTH*).

Mimpara se utiliza para:

- tratar hiperparatiroidismo secundario en pacientes adultos con enfermedad renal seria que necesitan diálisis para limpiar la sangre de productos residuales.
- reducir los niveles altos de calcio en la sangre (hipercalcemia) en pacientes adultos con cáncer de paratiroides.
- reducir los niveles altos de calcio en la sangre (hipercalcemia) en pacientes adultos con hiperparatiroidismo primario cuando la extracción de las glándulas paratiroides no es posible.

En el hiperparatiroidismo primario y secundario las glándulas paratiroideas producen demasiada PTH. "Primario" significa que el hiperparatiroidismo no es causado por ninguna otra patología y "secundario" significa que el hiperparatiroidismo es causado por otra patología, por ejemplo, enfermedad renal. Tanto el hiperparatiroidismo primario como el secundario pueden provocar la pérdida de calcio en los huesos, lo que puede conducir a dolor óseo y fracturas, problemas con los vasos sanguíneos y del corazón, cálculos renales, enfermedad mental y coma.

IF-2019-80047808-APN-DNPM#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.P. 14128
VERDE S.A.

2. ANTES DE UTILIZAR MIMPARA

No utilice Mimpara:

- Si es alérgico a cinacalcet o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (incluido dentro de la sección "Información adicional").
- Si tiene niveles bajos de calcio en su sangre. Su doctor le controlará sus niveles de calcio en sangre.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar Mimpara.

Antes de comenzar a tomar Mimpara, informe a su médico si tiene o ha tenido:

- **crisis** (ataques o convulsiones). El riesgo de tener convulsiones es mayor si las ha tenido antes;
- **problemas hepáticos**;
- **insuficiencia cardiaca.**

Mimpara reduce los niveles de calcio. Se han reportado eventos con riesgo de muerte y resultados fatales asociados con niveles bajos de calcio (hipocalcemia) en pacientes tratados con Mimpara.

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas que pueden ser indicativos de niveles bajos de calcio: espasmos, contracciones o calambres en los músculos; o entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos, de los pies o alrededor de la boca; o convulsiones, confusión o pérdida de consciencia mientras esté en tratamiento con Mimpara.

Los bajos niveles de calcio pueden tener un efecto en su ritmo cardiaco. Informe a su médico si experimenta latidos del corazón inusualmente rápidos o fuertes, si tiene problemas con el ritmo cardiaco o si toma medicamentos que se conoce que pueden causar problemas al ritmo cardiaco mientras toma Mimpara.

Para mayor información, vea la sección "Posibles eventos adversos".

Durante el tratamiento con Mimpara, informe a su médico:

- si comienza o deja de fumar, ya que esto puede afectar la forma en la que trabaja Mimpara.

Niños y adolescentes

Niños menores de 18 años de edad no deben tomar Mimpara.

Otros medicamentos y Mimpara

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento, particularmente etelcalcetida o cualquier otro medicamento que reduzca los niveles de calcio en su sangre.

No debe recibir Mimpara conjuntamente con etelcalcetida.

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos:

Medicamentos como estos pueden afectar cómo funciona Mimpara:

- medicamentos usados para tratar infecciones **de la piel** y por **hongos** (ketoconazol, itraconazol y voriconazol);
- medicamentos usados para tratar **infecciones bacterianas** (telitromicina, rifampicina y ciprofloxacina);

IF-2019-80047870-APN-DERM#ANMAT
KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P 14128
MONTE VERDE S.A.

- medicamentos usados para tratar la infección por **VIH** y SIDA (ritonavir);
- medicamentos usados para tratar la **depresión** (fluvoxamina).

Mimpara puede afectar cómo funcionan los siguientes medicamentos:
- medicamentos usados para tratar la **depresión** (amitriptilina, desipramina, nortriptilina, y clomipramina);
- un medicamento utilizado para aliviar la tos (dextrometorfano);
- medicamentos usados para tratar **cambios en la frecuencia cardiaca** (flecainida y propafenona);
- medicamento usado para tratar la **presión arterial elevada** (metoprolol).

Tomar Mimpara con alimentos y bebidas
Mimpara debe tomarse con alimentos o inmediatamente después de la comida.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o lactando, o piensa que puede estar embarazada o tiene la intención de tener un bebe, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Mimpara no ha sido probado en mujeres embarazadas. En caso de embarazo, su médico puede decidir modificar su tratamiento, ya que Mimpara podría dañar al feto.

Se desconoce si Mimpara se excreta en la leche humana. Su médico hablará con usted acerca de si debe discontinuar la lactancia o el tratamiento con Mimpara.

Manejo y uso de máquinas
No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Se han informado mareos y convulsiones en pacientes que toman Mimpara. Si experimenta alguno de ellos, su capacidad para conducir u operar maquinaria puede verse afectada.

Mimpara contiene lactosa
Si su médico le ha comentado que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este producto farmacéutico.

3. CÓMO UTILIZAR MIMPARA

Siempre tome este medicamento exactamente cómo le ha dicho su médico. Si tiene dudas, debe verificar con su médico. Su médico le dirá qué cantidad de Mimpara debe tomar.

Mimpara debe tomarse de forma oral, con alimentos o inmediatamente después de la comida. Los comprimidos deben tomarse enteros y no se deben dividir.

Su médico tomará muestras regulares de sangre durante el tratamiento para monitorear su progreso y ajustará la dosis si es necesario.

<u>Si está siendo tratado por hiperparatiroidismo secundario</u>
La dosis inicial habitual para Mimpara es de 30 mg (un comprimido) una vez por día.

<u>Si está siendo tratado por cáncer paratiroideo o hiperparatiroidismo primario</u>
La dosis inicial habitual para Mimpara es de 30 mg (un comprimido) dos veces por día.

Si toma más Mimpara del que debería

IF-2019-80047860-APN-DERNNAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P 14128
MONTE VERDE S.A.

Si toma más Mimpara del que debería, debe contactar a su médico inmediatamente. Los signos posibles de sobredosis incluyen entumecimiento u hormigueo alrededor de la boca, dolores o calambres musculares y convulsiones.

Si olvida tomar Mimpara
No tome una dosis doble para recuperar la dosis olvidada.

Si ha olvidado una dosis de Mimpara, debe tomar la siguiente dosis normalmente.

Si tiene cualquier otra pregunta acerca del uso de este producto, consulte a su médico.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Mimpara puede tener efectos colaterales, aunque no todos lo experimentan.

Informe a su médico inmediatamente:

- Si comienza a sentir entumecimiento u hormigueo alrededor de la boca, dolores o calambres musculares y convulsiones. Pueden ser signos de que los niveles de calcio son demasiado bajos (hipocalcemia).
- Si nota hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o al respirar (angioedema).

Muy frecuentes: observados en más de 1 de 10 personas
- náuseas y vómitos, estos efectos colaterales son normalmente bastante leves y no duran mucho tiempo

Frecuentes: observados en 1 de 10 personas
- mareos
- sensación de entumecimiento u hormigueo (parestesia)
- pérdida (anorexia) o disminución del apetito
- dolor muscular (mialgia)
- debilidad (astenia)
- sarpullido
- niveles reducidos de testosterona
- niveles altos de potasio en sangre (hipercalemia)
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- dolor de cabeza
- crisis (ataques o convulsiones)
- baja presión arterial (hipotensión)
- infección de las vías respiratorias superiores
- dificultades para respirar (disnea)
- tos
- indigestión (dispepsia)
- diarrea
- dolor abdominal, dolor abdominal superior
- constipación
- espasmos musculares
- dolor de espalda

IF-2019-80047808-APN-DERM#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P 14128
MONTE VERDE S.A.

- niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia)

Frecuencia desconocida: frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles
- ronchas (urticaria)
- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar (angioedema)
- latidos del corazón inusualmente rápidos o fuertes que pueden estar vinculados a bajos niveles de calcio en sangre (prolongación del QT y arritmia ventricular secundarios a hipocalcemia)

Luego de tomar Mimpara, un pequeño número de pacientes con insuficiencia cardiaca tuvo un empeoramiento de su patología y/o presión arterial baja (hipotensión).

Niños y adolescentes
Mimpara no está indicado para el uso en pacientes pediátricos.

Se reportó un resultado fatal en un paciente adolescente en un estudio clínico con niveles muy bajos de calcio en sangre (hipocalcemia).

Comunicación de efectos adversos
Si se le presenta alguno de los efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no descrito en este prospecto.

5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

No utilice Mimpara luego de la fecha de vencimiento, la cual figura en el estuche y en el frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no deben ser desechados por medio de las aguas residuales o de los residuos domésticos. Consulte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no se necesitan. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

Conserve en el envase original a no más de 30ºC.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Mimpara
- La sustancia activa es cinacalcet. Cada comprimido recubierto contiene 30 mg, 60 mg o 90 mg de cinacalcet (como clorhidrato).
- Los otros componentes son:
  - Almidón de maíz pregelatinizado
  - Celulosa microcristalina
  - Povidona
  - Crospovidona
  - Estearato de magnesio
  - Sílice coloidal anhidro

Farm. MARINA A. FLORES
COORD. ADM. TÉCNICA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

- Los comprimidos están recubiertos de:
  - Cera de carnauba
  - Opadry verde (que contiene lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetato de glicerol, azul FD&C (E132), amarillo de óxido de hierro (E172))
  - Opadry transparente (que contiene hipromelosa, macrogol)

Aspecto de Mimpara y contenido del envase

Mimpara es un comprimido recubierto de color verde claro. Tienen forma ovalada y las inscripciones "30", "60" o "90" marcadas de un lado y "AMG" del otro lado.

Mimpara se presenta en frascos de comprimidos recubiertos de 30 mg, 60 mg o 90 mg dentro de un estuche. Cada frasco contiene 30 comprimidos.

No todos los tamaños de envases pueden ser comercializados.

RECORDATORIO

Este producto sólo ha sido descripto para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Si llega a surgir algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario que figura en el sitio web de ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp or call to ANMAT at 0800-333-1234"

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N° 56060

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.
DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito. Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina L. Manzur - Farmacéutica

ELABORADO EN: Patheon Inc., Toronto Region Operations, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, Canadá.

Fecha de Última Revisión: XXXXXX

Farm. MARINA A. FLORES
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 11562 - M.F. 14128
MONTE VERDE S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-100478718-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-87534341 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.08 14:05:57 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.08 14:05:58 -03:00