

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cinacalcet ratiopharm 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Cinacalcet ratiopharm 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Cinacalcet ratiopharm 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Cinacalcet ratiopharm -tabletti sisältää sinakalseettihydrokloridia vastaten 30 mg, 60 mg tai 90 mg sinakalseettia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*Cinacalcet ratiopharm 30 mg -tabletti:* Vaaleanvihreästä vihreään, soikea (10 mm x 6 mm) ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”C30” ja jonka toinen puoli on sileä.

*Cinacalcet ratiopharm 60 mg -tabletti:* Vaaleanvihreästä vihreään, soikea (13 mm x 8 mm) ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”C60” ja jonka toinen puoli on sileä.

*Cinacalcet ratiopharm 90 mg -tabletti:* Vaaleanvihreästä vihreään, soikea (15 mm x 9 mm) ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”C90” ja jonka toinen puoli on sileä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

###### *Aikuiset*

Loppuvaiheen munuaistautiin liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon aikuisille dialyysipotilaille.

###### *Pediatriset potilaat*

Sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon yli 3-vuotiaille dialyysihoidossa oleville loppuvaiheen munuaistautia sairastaville lapsille, joiden sekundaarinen hyperparatyreoosi ei pysy riittävän hyvin tasapainossa tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.4).

Cinacalcet ratiopharm -tabletteja voidaan käyttää osana kokonaihoitoa, johon tarpeen mukaan sisältyy fosfaatinsitojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita (ks. kohta 5.1).

##### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hypertyreoosi aikuisilla

Hyperkalsemian vähentämiseen aikuisille potilaille, joilla on:

- lisäkilpirauhasen syöpä
- primaarinen hyperparatyreoosi tilanteissa, joissa lisäkilpirauhasen poisto olisi aiheellinen seerumin kalsiumarvojen perusteella (voimassa olevien hoitosuositusten mukaan), mutta poistoleikkaus ei ole kliinisesti tarkoituksenmukainen tai se on vasta-aiheinen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat*

Aikuisten suositeltu aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Cinacalcet ratiopharm -annos titrataan 2–4 viikon välein enintään annokseen 180 mg kerran vuorokaudessa, kunnes saavutetaan lisäkilpirauhashormonin (PTH) tavoitetaso, joka on dialyysipotilailla 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) intaktin PTH:n (iPTH) määrittystä käytettäessä. PTH on määritettävä aikaisintaan 12 tunnin kuluttua Cinacalcet ratiopharm -annoksesta. Voimassaolevat hoitosuositukset on huomioitava.

PTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Cinacalcet ratiopharm -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Ylläpito-hoidon aikana PTH on tarkistettava noin 1–3 kuukauden välein. PTH-määrittys voi perustua joko intaktin PTH:n tai biointaktin PTH:n mittaukseen. Cinacalcet ratiopharm ei muuta intaktin ja biointaktin PTH:n välistä suhdetta.

##### *Annoksen säätäminen seerumin kalsiumarvojen perusteella*

Korjattu seerumin kalsiumarvo on määritettävä ja sitä on seurattava. Sen on oltava viitealueen alarajalla tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen Cinacalcet ratiopharm –annoksen antamisesta (ks. kohta 4.4). Kalsiumin viitearvot voivat vaihdella paikallisen laboratorion käyttämistä menetelmistä riippuen.

Annosta titrattaessa seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava usein, ja aina 1 viikon kuluessa Cinacalcet ratiopharm -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Jos korjattu seerumin kalsiumpitoisuus laskee tason 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) alapuolelle ja/tai potilaalla on hypokalsemian oireita, suositellaan seuraavia toimenpiteitä:

<b>Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita</b>	<b>Suosituks</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai potilaalla on hypokalsemian kliinisiä oireita	Seerumin kalsiumpitoisuutta voidaan suurentaa kliinisen harkinnan mukaan joko antamalla kalsiumia sisältäviä fosfaatinsitojia tai D-vitamiini- ja/tai muuttamalla dialyysinesteen kalsiumpitoisuutta.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai hypokalsemian oireet jatkuvat, vaikka seerumin kalsiumpitoisuutta on yritetty suurentaa	Cinacalcet ratiopharm –annosta pienennetään tai hoito keskeytetään.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai hypokalsemian oireet jatkuvat eikä D-vitamiiniannosta voida suurentaa	Cinacalcet ratiopharm –hoito keskeytetään, kunnes seerumin kalsiumarvo on noussut tasolle 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ja/tai hypokalsemian oireet ovat hävinneet. Cinacalcet ratiopharm –hoito aloitetaan uudelleen käyttäen seuraavaa pienempää annosta.

#### *Pediatriset potilaat*

Korjatun seerumin kalsiumarvon on oltava ikäspesifisen viitealueen ylemmällä alueella tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen Cinacalce ratiopharm –annoksen antamista, ja sitä on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4). Kalsiumin viitearvot vaihtelevat paikallisen laboratorion käyttämistä menetelmistä ja lapsen/potilaan iästä riippuen.

Suosittelun aloitusannos  $\geq 3$  - < 18-vuotiaille lapsille on  $\leq 0,20$  mg/kg kerran vuorokaudessa potilaan kuivapainon mukaan (ks. taulukko 1).

Annosta voidaan suurentaa iPTH:n halutun tavoitetason saavuttamiseksi. Annosta nostetaan käytettävissä olevia peräkkäisiä annostasoja noudattaen (ks. taulukko 1) 4 viikon välein tai harvemmin. Annos voidaan nostaa enintään tasolle 2,5 mg/kg/vrk, kuitenkin enintään 180 mg:n vuorokausiannokseen.

**Taulukko 1. Cinacalce ratiopharm –valmisteen vuorokausiannos lapsipotilaille**

Potilaan kuivapaino (kg)	Aloitusannos (mg)	Käytettävissä olevat peräkkäiset annostasot (mg)
10 - < 12,5	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 ja 15
$\geq 12,5$ < 25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15 ja 30
$\geq 25$ - < 36	5	5, 10, 15, 30 ja 60
$\geq 36$ - < 50		5, 10, 15, 30, 60 ja 90
$\geq 50$ - < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 ja 120
$\geq 75$	15	15, 30, 60, 90, 120 ja 180

#### *Annoksen säätäminen PTH-arvojen perusteella*

PTH-arvot on määritettävä vähintään 12 tuntia Cinacalce ratiopharm –annoksen jälkeen, ja iPTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Cinacalce ratiopharm –hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

Annos on säädettävä iPTH-arvojen perusteella seuraavasti:

- Jos iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja  $\geq 100$  pg/ml (10,6 pmol/l), Cinacalce ratiopharm –annos lasketaan seuraavaan pienempään annokseen.
- Jos iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Cinacalce ratiopharm –hoito keskeytetään, ja kun iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l), Cinacalce ratiopharm aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos Cinacalce ratiopharm –hoito on ollut keskeytettynä yli 14 vuorokautta, se on aloitettava uudelleen suositeltua aloitusannosta käyttäen.

#### *Annoksen säätäminen seerumin kalsiumarvojen perusteella*

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Cinacalce ratiopharm –hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

Seerumin kalsiumpitoisuus tulisi tarkistaa kerran viikossa, kun ylläpitoannos on määritetty. Lapsipotilaiden seerumin kalsiumarvojen on pysyttävä viitealueella. Jos seerumin kalsiumpitoisuus laskee viitealueen alapuolelle tai jos ilmaantuu hypokalsemian oireita, annos on säädettävä asianmukaisesti taulukossa 2 kuvattuja vaiheita noudattaen:

**Taulukko 2. Annoksen säätäminen  $\geq 3$  - < 18-vuotiaille lapsipotilaille**

Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita	Suositukses
Korjattu seerumin kalsium on iänmukaisen viitealueen alarajalla tai sen alapuolella tai jos esiintyy hypokalsemian oireita,	Cinacalce ratiopharm –hoito lopetetaan.* Annetaan kalsiumvalmisteita, kalsiumia sisältäviä

kalsiumarvosta riippumatta.	fosfaatinsojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita kliinisen tarpeen mukaan.
Seerumin korjattu kokonaiskalsiumarvo on iänmukaisen viitealueen alarajan yläpuolella ja hypokalsemian oireet ovat hävinneet.	Aloitetaan hoito uudelleen seuraavalla pienemmällä annoksella. Jos Cinacalcet ratiopharm –hoito on keskeytettynä yli 14 vuorokautta, se on aloitettava uudelleen suositeltua aloitusannosta käyttäen.  Jos potilas on saanut pienintä annosta (1 mg/vrk) ennen hoidon keskeyttämistä, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella (1 mg/vrk).

\*Jos hoito on lopetettu, kirjattu seerumin kalsium määritettävä 5-7 vuorokauden kuluessa

Sinakalseetin turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa ei ole varmistettu. Tiedot ovat riittämättömät.

#### *Siirtyminen etelkasetidihoidosta sinakalseettihoitoon*

Etelkasetidin vaihtamista sinakalseettiin ja lääkityskatkoon riittävää pituutta ei ole tutkittu potilailla. Sinakalseettihoitoa ei saa aloittaa potilailla, ennen kuin etelkasetidihoidon lopettamisen jälkeen on tehty vähintään kolme hemodialyysia. Tässä vaiheessa mitattava seerumin kalsium. Varmista ennen sinakalseetin käytön aloittamista, että seerumin kalsiumpitoisuus on viitealueella (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

#### *Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi*

##### *Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat*

Cinacalcet ratiopharm -valmisteen suositeltu aloitusannos aikuisille on 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Cinacalcet ratiopharm -annos titrataan 2–4 viikon välein seuraavalla tavalla: 30 mg kahdesti vuorokaudessa, 60 mg kahdesti vuorokaudessa, 90 mg kahdesti vuorokaudessa ja 90 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa tarpeen mukaan, kunnes seerumin kalsiumpitoisuus laskee viitealueen ylärajalle tai sen alapuolelle. Kliinisissä tutkimuksissa käytetty enimmäisannostus oli 90 mg neljästi vuorokaudessa.

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Cinacalcet ratiopharm -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava 2–3 kuukauden välein, kun ylläpitoannos on määritetty. Kun Cinacalcet ratiopharm -annos on titrattu enimmäisannokseen, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti. Cinacalcet ratiopharm -hoidon lopettamista on harkittava, ellei seerumin kalsiumarvon lasku pysy kliinisesti merkittävällä tasolla (ks. kohta 5.1).

##### *Pediatriset potilaat*

Sinakalseetin turvallisuutta ja tehoa lasten lisäkilpirauhasen syövän ja primaarisen hyperparatyreoosin hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Aloitusannoksen säätö ei ole tarpeen. Cinacalcet ratiopharm -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja hoitoa on seurattava tarkoin annosta titrattaessa ja hoidon jatkuessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata eikä jakaa.

Cinacalcet ratiopharm -tabletit on suositeltavaa ottaa ruoan kanssa tai heti aterian jälkeen, sillä tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseetin hyötyosuus suurenee, kun se otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Lapsille, jotka tarvitsevat pienempiä kuin 30 mg:n annoksia tai jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on saatavana muita lääkemuotoja.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hypokalsemia (ks. kohdat 4.2. ja 4.4).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Seerumin kalsium

Sinakalseettihoitoa saaneilla aikuis- ja lapsipotilailla on raportoitu hypokalsemiaan liittyneitä hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita häiritsevyyksiä. Hypokalsemian oireita voivat olla parestesiat, lihaskipu, lihaskrampit, tetania ja kouristukset. Seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen voi myös pidentää QT-aikaa, mikä voi altistaa hypokalsemiasta johtuville kammiooperäisille rytmihäiriöille. QT-ajan pitenemistä ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä on raportoitu sinakalseettihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on muita QT-aikaa pidentäviä riskitekijöitä, kuten tiedossa oleva synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä, tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa.

Koska sinakalseetti pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta, potilaita on seurattava tarkoin hypokalsemian ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.2). Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Cinacalcet ratiopharm -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä

#### *Aikuiset*

Sinakalseettihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan seerumin (albumiinikorjattu) kalsiumpitoisuus on viitealueen alapuolella.

Kun sinakalseettia annettiin kroonista munuaistautia sairastaville dialyysipotilaille, noin 30 prosentilla potilaista seerumin kalsium laski vähintään kerran arvon 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) alapuolelle.

#### *Pediatriset potilaat*

Sinakalseettihoitoa voidaan antaa sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon vain  $\geq 3$ -vuotiaille dialyysihoidossa oleville loppuvaiheen munuaistautia sairastaville lapsille, joiden sekundaarinen hyperparatyreoosi ei pysy riittävän hyvin tasapainossa tavanomaisella hoidolla ja joiden seerumin kalsiumpitoisuus on ikäspesifisen viitealueen ylemmällä alueella tai sen yläpuolella.

Seerumin kalsiumpitoisuutta (ks. kohta 4.2) ja potilaan hoitoon myöntyvyyttä on seurattava tarkoin sinakalseettihoidon aikana. Sinakalseettihoitoa ei saa aloittaa eikä annosta saa suurentaa, jos hoitomyöntyvyyden epäillään olevan huono.

Ennen sinakalseettihoidon aloittamista ja hoidon aikana on punnittava hoidon riskejä ja hyötyjä ja arvioitava potilaan kykyä noudattaa hypokalsemiariskin seurantaa ja hallintaa koskevia suosituksia.

Lapsipotilaille ja/tai heistä huolehtiville henkilöille on kerrottava hypokalsemian oireista ja selitettävä, että on hyvin tärkeää noudattaa ohjeita, jotka koskevat seerumin kalsiumarvojen seurantaa, lääkkeen annostusta ja antotapaa.

### *Kroonista munuaistautia sairastavat potilaat, jotka eivät ole dialyysihoidossa*

Sinakalseettia ei ole tarkoitettu kroonista munuaistautia sairastaville potilaille, jotka eivät ole dialyysihoidossa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseettia saavista kroonista munuaistautia sairastavista aikuisista potilaista niillä, jotka eivät ole dialyysihoidossa, on suurempi hypokalsemian [seerumin kalsiumpitoisuus < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)] vaara kuin niillä, jotka ovat dialyysihoidossa, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumpitoisuuden lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

### Kouristuskohtaukset

Sinakalseettihoitoa saavilla potilailla on todettu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Merkittävä seerumin kalsiumpitoisuuden lasku lisää kouristusalttiutta. Siksi sinakalseettihoitoa saavien potilaiden seerumin kalsiumpitoisuuksia on seurattava tarkoin, varsinkin jos potilaalla on aikaisemmin ollut kouristustaipumusta.

### Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten syy-yhteyttä sinakalseettiin ei voitu täysin sulkea pois, ja ne voivat liittyä seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen (ks. kohta 4.8).

### Yhteiskäyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Cinacalce ratiopharm –valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa jotakin muuta lääkettä, jonka tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta. Seerumin kalsiumarvoja on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Cinacalce ratiopharm –hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkasetidiä. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan hypokalsemiaan.

### Yleistä

Potilaalle saattaa kehittyä adynaaminen luutauti, jos PTH-pitoisuus on jatkuvasti pienempi kuin noin 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan verrattuna intaktin PTH:n määrittämisessä. Jos Cinacalce ratiopharm -hoitoa saavien potilaiden PTH-arvo laskee suositellun tavoitealueen alapuolelle, Cinacalce ratiopharm -valmisteen ja/tai D-vitamiinivalmisteiden annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava.

### Testosteronipitoisuus

Loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden testosteronipitoisuus on usein viitealueen alapuolella. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli loppuvaiheen munuaistautia sairastavia aikuisia dialyysipotilaita, sinakalseettihoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden laskun mediaani oli 31,3 % ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden 16,3 % kuuden hoitokuukauden aikana. Tämän tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa sinakalseettihoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden ja testosteronin kokonaispitoisuuden lasku ei enää lisääntynyt 3 vuoden jakson aikana. Seerumin testosteronipitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei tunneta.

### Maksan vajaatoiminta

Sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla 2–4 kertaa suurempi kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pughin luokitus) yhteydessä, joten Cinacalce ratiopharm-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa, ja hoitoa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Lääkevalmisteet, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta

Jos Cinacalcet ratiopharm –valmisteen kanssa käytetään muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta, hypokalsemian vaara saattaa suurentua (ks. kohta 4.4). Cinacalcet ratiopharm –hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkasetidiä (ks. kohta 4.4).

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymin välityksellä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa), sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Cinacalcet ratiopharm -annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Cinacalcet ratiopharm -valmistetta saava potilas aloittaa tai lopettaa sellaisten lääkkeiden käytön, jotka ovat tämän entsyymin voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini, vorikonatsoli, ritonaviri) tai indusioijia (esim. rifampisiini) (ks. kohta 4.4).

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että sinakalseetti metaboloituu osittain CYP1A2:n välityksellä. Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä: sinakalseetin puhdistuman havaittiin olevan 36–38 % suurempi tupakoitsijoilla kuin tupakoimattomilla. CYP1A2-estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) vaikutusta sinakalseetin pitoisuuteen plasmassa ei ole tutkittu. Annoksen säätö voi olla tarpeen, jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin tai jos samanaikainen hoito voimakkaalla CYP1A2:n estäjällä aloitetaan tai lopetetaan.

#### *Kalsiumkarbonaatti*

Kalsiumkarbonaatin (1 500 mg:n kerta-annoksena) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

#### *Sevelameeri*

Sevelameerin (2 400 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

#### *Pantopratsoli*

Pantopratsolin (80 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

#### Sinakalseetin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Sytokromi P450 2D6 -entsyymien (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet:

Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, jos Cinacalcet ratiopharm -valmistetta annetaan yhdessä sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymien välityksellä (esim. flekainidi, propafenoni, metoprololi, desipramiini, nortriptyliini, klomipramiini).

#### *Desipramiini*

Pääasiassa CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan trisyklisen masennuslääke desipramiinin pitoisuus suureni merkittävästi, 3,6-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 3,0–4,4) laaja-alaisilla metaboloijilla, kun sinakalseettia (90 mg kerran vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti desipramiinin (50 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.

#### *Dekstrometorfaani*

Toistuvina 50 mg:n annoksina annettu sinakalseetti suurensi 30 mg:n annoksena annetun (pääasiassa CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan) dekstrometorfaanin AUC-arvon 11-kertaiseksi nopeilla CYP2D6-metaboloijilla.

#### *Varfariini*

Sinakalseetin toistuvat oraaliset annokset eivät vaikuttaneet varfariinin farmakokinetiikkaan eivätkä farmakodynamiikkaan (tromboplastiiniajan ja hyytymistekijä VII:n perusteella mitattuna).

Sinakalseetti ei vaikuta R- eikä S-varfariinin farmakokinetiikkaan, eikä sen toistuva annostelu aiheuta autoinduktiota, mikä osoittaa, ettei sinakalseetti indusoi ihmisen CYP3A4-, CYP1A2- eikä CYP2C9-entsyymejä.

#### *Midatsolaami*

Sinakalseetin (90 mg) samanaikainen käyttö suun kautta annetun CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraattina toimivan midatsolaamin (2 mg) kanssa ei muuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaa. Nämä tiedot viittaavat siihen, ettei sinakalseetti vaikuttaisi niiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka metaboloituvat CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä, kuten tietyt immunosuppressorit, siklosporiini ja takrolimuusi.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Sinakalseetin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Tiineiden rottien ja kaniin tutkimuksissa ei havaittu alkio-/sikiötoksisuutta, lukuun ottamatta rotilla havaittua sikiöiden tavallista alhaisempaa painoa annostasoilla, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoille (ks. kohta 5.3.). Cinacalcet ratiopharm -valmistetta voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö sinakalseetti ihmisen rintamaitoon. Sinakalseetti erittyy imettävien rottien maitoon, ja maidon ja plasman lääkeainepitoisuuden suhde on suuri. Kun hyödyt ja haitat on arvioitu huolellisesti, joko imettäminen tai Cinacalcet ratiopharm -hoito on keskeytettävä.

#### Hedelmällisyys

Sinakalseetin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Cinacalcet ratiopharm –valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska tätä lääkevalmistetta saavilla potilailla on raportoitu huimausta ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi, lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Lumekontrolloidusta tutkimuksista ja yhden hoitohaaran tutkimuksista saatujen tietojen perusteella sinakalseettia saaneiden potilaiden yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu. Pahoinvointi ja oksentelu olivat useimmilla potilailla lievää tai kohtalaista ja ohimenevää. Pääasialliset hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu.

Haittavaikutustaulukko

Alla luetellaan lumekontrolloidussa tutkimuksissa ja yhden hoitohaaran tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden sinakalseettihoitoon arvioitiin näytön perusteella olevan vähintään



mahdollinen. Luokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutusten ilmaantuvuus kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen:

Elinjärjestelmä (MedDRA:n termin)	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Yleinen*	Yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus Vähentynyt ruokahalu
Hermosto	Yleinen	Kouristuskohtaukset † Heitehuimaus Parestesiat Päänsärky
Sydän	Tuntematon*	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen † Hypokalsemiasta johtuva QT-ajan piteneminen ja kammioperäiset rytmihäiriöt †
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen Yleinen Yleinen	Ylähengitystieinfektio Hengenahdistus Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu
	Yleinen	Dyspepsia Ripuli Vatsakivut Ylävatsakivut Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskivut Lihaskouristukset Selkäkivut
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus
Tutkimukset	Yleinen	Hypokalsemia † Hyperkalemia Pienentyneet testosteronipitoisuudet †

† Ks. kohta 4.4

\* Ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

#### *Yliherkkyysoireet*

Sinakalseetin markkinoille tulon jälkeen on havaittu yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa ja nokkosihottumaa. Yksittäisten suositeltujen alatermien, kuten angioedeeman ja nokkosihottuman, yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista.

#### *Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen*

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on raportoitu idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista sinakalseettia saaneilla potilailla, joiden sydämen toiminta oli heikentynyt. Näiden tapausten yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista.

#### *Hypokalsemian aiheuttama QT-ajan piteneminen ja kammioperäiset rytmihäiriöt*

Sinakalseetin markkinoille tulon jälkeen on todettu hypokalsemian aiheuttamaa QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Näiden yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Sinakalseetin turvallisuutta arvioitiin loppuvaiheen munuaistautilia sairastavien dialyysihoidossa olevien lapsipotilaiden sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa kahdessa satunnaistetussa vertailututkimuksessa ja yhdessä yhden hoitohaaran tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Kaikista lapsipotilaista, jotka saivat sinakalseettia kliinisissä tutkimuksissa, 19:llä (24,1 %, 64,5/100 potilasvuotta) todettiin hypokalsemia haittatapahtumana vähintään kerran. Kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin vaikeaan hypokalsemiaan liittynyt lapsipotilaan kuolemantapaus (ks. kohta 4.4).

Sinakalseettia voidaan antaa lapsipotilaille vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa lapselle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Aikuisille dialyysipotilaille on annettu annoksia, jotka on titrattu tasolle 300 mg kerran vuorokaudessa eikä haittavaikutuksia ole esiintynyt. Kliinisissä tutkimuksissa dialyysihoidossa olevalle lapsipotilaalle annettiin vuorokaudessa 3,9 mg/kg, joka aiheutti potilaalle lievää mahakipua, pahoinvointia ja oksentelua.

Cinacalcet ratiopharm -valmisteen yliannos voi johtaa hypokalsemiaan. Yliannostapauksissa potilasta on seurattava hypokalsemiaan viittaavien oireiden ja löydösten varalta, ja yliannostuksen hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Koska sinakalseetti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei ole tehokas hoito yliannostapauksissa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumtasapainoon vaikuttavat valmisteet, lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkkeineet

ATC-koodi: H05BX01

### Vaikutusmekanismi

Lisäkilpirauhasen pääsolujen pinnalla olevat, kalsiumia aistivat reseptorit ovat tärkein PTH:n erityistä säätelevä tekijä. Sinakalseetti on kalsimimeettinen aine, joka pienentää suoraan PTH-pitoisuutta lisäämällä kalsiumia aistivan reseptorin herkkyyttä solunulkoiselle kalsiumille. PTH:n vähenemiseen liittyy samanaikainen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen.

PTH:n väheneminen on sidoksissa sinakalseetin pitoisuuteen.

Kun vakaa tila on saavutettu, seerumin kalsiumpitoisuus pysyy samana koko annosvälin ajan.

### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

#### *Aikuiset*

Kolmessa 6 kuukauden kliinisessä lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana loppuvaiheen munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita, joilla oli hallitsematon sekundaarinen hyperparatyreoosi (n = 1 136). Demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat verrattavissa sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavien dialyysipotilaiden populaation vastaaviin ominaisuuksiin. Intaktin PTH:n lähtöarvojen keskiarvo oli näiden kolmen tutkimuksen sinakalseettiryhmissä 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja lumeryhmissä 683 pg/ml (72,4 pmol/l). Tutkimukseen otettaessa 66 % potilaista sai D-vitamiinivalmisteita ja > 90 % sai fosfaattinsitoja. Intaktin PTH:n pitoisuus, seerumin kalsium-fosforitulo (Ca x P) sekä kalsium- ja fosforipitoisuus pienenevät merkitsevästi sinakalseettia saavilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaviin potilaisiin, jotka saivat tavanomaista hoitoa. Tulokset olivat yhtäpitävät kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Primaarisen päätetapahtuman (niiden potilaiden osuus, joilla intakti PTH oli  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l)), saavutti näissä kolmessa tutkimuksessa 41 %, 46 % ja 35 % sinakalseettia saaneista potilaista ja 4 %, 7 % ja 6 % lumevalmistetta saaneista potilaista. Intaktin PTH:n pitoisuus laski  $\geq 30$  % noin 60 prosentilla sinakalseettia saaneista potilaista, ja tämä vaikutus oli johdonmukainen intaktin PTH:n lähtöarvosta riippumatta. Seerumin Ca x P -tulo laski keskimäärin 14 %, kalsiumarvo keskimäärin 7 % ja fosforiarvo keskimäärin 8 %.

Intaktin PTH:n ja Ca x P -tulon lasku säilyi ainakin 12 hoitokuukauden ajan. Sinakalseetti pienensi intaktin PTH:n pitoisuutta, Ca x P -tuloa sekä kalsiumin ja fosforin pitoisuutta intaktin PTH:n tai Ca x P -tulon lähtöarvosta, dialyysityypistä (PD tai HD), dialyysin kestosta ja D-vitamiinivalmisteiden käytöstä riippumatta.

PTH-pitoisuuden pienenemiseen liittyi luun aineenvaihdunnan mittareiden (luuspesifinen alkalinen fosfataasi, N-telopeptidi, luun vaihdunta ja luufibroosi) ei-merkitsevä lasku. 6 ja 12 kuukautta kestäneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista tehtyjen *post hoc* -analyysien mukaan luunmurtumien ja lisäkilpirauhasen poiston Kaplan–Meier-estimaatit olivat pienemmät sinakalseettia saaneessa ryhmässä kuin vertailuryhmässä.

Tutkimukset osoittivat, että kun sinakalseettia annettiin potilaille, joilla oli krooninen munuaistauti ja sekundaarinen hyperparatyreoosi, mutta jotka eivät olleet dialyysihoidossa, PTH-arvot laskivat samassa määrin kuin dialyysipotilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja sekundaarinen hyperparatyreoosi. Hoidon tehoa, turvallisuutta, optimaalisia annoksia ja hoitotavoitteita ei kuitenkaan ole vahvistettu niiden munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, jotka eivät vielä ole dialyysihoidossa. Nämä tutkimukset osoittavat, että hypokalsemian vaara on suurempi niillä sinakalseettia saavilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, jotka eivät ole dialyysihoidossa, kuin sinakalseettia saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysipotilailla, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumin lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

EVOLVE-tutkimus (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) oli satunnaistettu kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa sinakalseettihydrokloridin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin verrattiin lumevalmisteeseen. Tutkimuksessa oli mukana 3 883 potilasta, joilla oli sekundaarinen hyperparatyreoosi ja dialyysihoitoa vaativa krooninen munuaistauti. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista tavoitettaan eli kokonaiskuolleisuuden tai sydän- ja verisuonitapahtumien (joihin kuuluivat sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai perifeerinen verisuonitapahtuma) riskin vähenemistä ei pystytty osoittamaan (vaarasuhde (HR) 0,93, 95 %:n luottamusväli: 0,85–1,02,  $p = 0,112$ ). Toissijaisessa analyysissä, jossa otettiin huomioon potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa, vaarasuhde ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman osalta oli 0,88 ja 95 %:n luottamusväli 0,79–0,97.

### *Pediatriset potilaat*

Sinakalseetin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavien dialyysihoidossa olevien lapsipotilaiden sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa kahdessa satunnaistetussa vertailututkimuksessa ja yhdessä yhden hoitohaaran tutkimuksessa.

Tutkimus 1 oli lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa 43 potilaalle (ikäjakauma 6 - < 18 vuotta) annettiin satunnaistetusti koko sinakalseettia ( $n = 22$ ) tai lumevalmistetta ( $n = 21$ ). Tutkimukseen kuului 24 viikon annoksenmääritysjakso ja sen jälkeen 6 viikon tehonarvointivaihe sekä 30 viikon avoin jatkovaihe. Potilaiden keski-ikä lähtötilanteessa oli 13 vuotta (vaihteluväli 6-18 vuotta). Suurin osa potilaista (91 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intakti PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmissä 757,1 (440,1) pg/ml ja lumeryhmässä 795,8 (537,9) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmässä 9,9 (0,5) mg/dl ja lumeryhmässä 9,9 (0,6) mg/dl. Sinakalseetin suurimpien vuorokausiannosten keskiarvo oli 1,0 mg/kg/vrk.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman (plasman iPTH-arvojen keskiarvo lasku  $\geq 30$  % lähtötasosta tehonarvointivaiheen aikana, viikoilla 25-30), oli sinakalseettiryhmässä 55 % ja lumeryhmässä 19,0 % ( $p = 0,02$ ). Seerumin kalsiumpitoisuuksien keskiarvot olivat tehonarvointivaiheen aikana viitealueella sinakalseettiryhmässä. Tämä tutkimus lopetettiin ennenaikaisesti vaikean hypokalsemian aiheuttaman kuolemantapauksen vuoksi sinakalseettiryhmässä (ks. kohta 4.8).

Tutkimus 2 oli avoin tutkimus, jossa 55 potilaalle (ikäjakauma 6 - < 18 vuotta, keski-ikä 13 vuotta) annettiin satunnaistetusti sinakalseettia tavanomaisen hoidon lisäksi ( $n = 27$ ) tai pelkkää tavanomaista hoitoa ( $n = 28$ ). Suurin osa potilaista (75 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä 946 (635) pg/ml ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä 1 228 (732) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl. Yhteensä 25 potilasta sai vähintään yhden annoksen sinakalseettia, ja sinakalseetin suurimpien vuorokausiannoste keskiarvo oli 0,55 mg/kg/vrk. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaansa (plasman iPTH-arvojen keskiarvon lasku  $\geq 30$  % lähtötasosta tehonarvointijakson aikana 22 prosentilla potilaista sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä ja 32 prosentilla potilaista pelkkää tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä).

Tutkimus 3 oli 26 viikon avoin, yhden hoitohaaran turvallisuustutkimus, jossa potilaiden ikäjakauma oli 8 kuukautta - < 6 vuotta (keski-ikä 3 vuotta). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Potilaiden kuivapainon keskiarvo lähtötilanteessa oli 12 kg. Sinakalseetin aloitusannos oli 0,20 mg/kg. Suurin osa potilaista (89 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa.

Yhteensä 17 potilasta sai vähintään yhden annoksen sinakalseettia, ja 11 potilasta sai hoitoa vähintään 12 viikon ajan. Yhdenkään potilaan korjattu seerumin kalsium ei ollut < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) 2–5-vuotiaiden ikäryhmässä. Infaktion PTH:n pitoisuudet laskivat  $\geq 30$  % lähtötasosta 71 prosentilla (12/17) tutkimukseen osallistuneista potilaista.

#### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Yhdessä tutkimuksessa sinakalseettia annettiin 46 aikuiselle potilaalle (29:llä oli lisäkilpirauhasen syöpä ja 17:llä primaarinen hyperparatyreoosi ja vaikea hyperkalsemia ja lisäkilpirauhasen poisto oli epäonnistunut tai se oli vasta-aiheinen) enintään 3 vuoden ajan (lisäkilpirauhasen syöpää sairastaville potilaille keskimäärin 328 vuorokautta ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaville keskimäärin 347 vuorokautta). Sinakalseetin annostus oli vähintään 30 mg kahdesti vuorokaudessa ja enintään 90 mg neljästi vuorokaudessa. Tutkimuksen primaarinen päätetapahtuma oli seerumin kalsiumarvon lasku  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Potilailla, joilla oli lisäkilpirauhasen syöpä, seerumin kalsiumpitoisuuden keskiarvo laski arvosta 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) arvoon 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), ja primaarista hyperparatyreoosia sairastavien potilaiden seerumin kalsiumpitoisuuden keskiarvo laski arvosta 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) arvoon 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). Lisäkilpirauhasen syöpää sairastaneista 29 potilaasta 18:lla (62 %) ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaneista 17 potilaasta 15:llä (88 %) seerumin kalsium laski  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

28 viikon lumevertailututkimukseen otettiin mukaan 67 primaarista hyperparatyreoosia sairastavaa aikuista potilasta, jotka täyttivät lisäkilpirauhasen poiston kriteerit seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden perusteella [ $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) mutta  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)] mutta joille ei voitu tehdä poistoleikkausta. Sinakalseetin aloitusannos oli 30 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja annos titrattiin tasolle, joka piti seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden viitealueella. Merkittävästi suurempi osa sinakalseettia (75,8 %) kuin lumevalmistetta (0 %) saaneista potilaista saavutti seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvon  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l), ja merkittävästi suuremmalla osalla sinakalseettia (84,8 %) kuin lumevalmistetta (5,9 %) saaneista potilaista seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvo laski lähtötasosta  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen sinakalseettiannoksen jälkeen. Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjiin mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos sinakalseetti otetaan ruoan kanssa, sen hyötyosuus suurenee noin 50–80 %. Plasman sinakalseettipitoisuuden suureneminen on riippumaton ruoan rasvapitoisuudesta.

Jos annos oli suurempi kuin 200 mg, imeytyminen saturoitui, mikä johtui todennäköisesti huonosta liukoisuudesta.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on suuri (noin 1 000 litraa), mikä viittaa voimakkaaseen jakautumiseen. Sinakalseetti sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu vain hyvin vähäisessä määrin punasoluihin.

Imeytymisen jälkeen sinakalseettipitoisuudet pienenevät kaksivaiheisesti. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia ja loppuvaiheen puoliintumisaika 30–40 tuntia. Vakaan tilan sinakalseettipitoisuus saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä. Sinakalseetin farmakokineetiikka ei muutu ajan myötä.

### Biotransformaatio

Sinakalseetti metaboloituu useiden entsyymien välityksellä. Näistä tärkeimmät ovat CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2:n osuutta ei ole selvitetty tarkemmin kliinisesti). Merkittävimmät verenkierrassa tavattavat metaboliitit ovat inaktiivisia.

*In vitro* -tutkimusten perusteella sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä, mutta kliinisinä pitoisuuksina se ei estä muiden CYP-entsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n, toimintaa eikä myöskään indusoi CYP1A2:n, CYP2C19:n eikä CYP3A4:n toimintaa.

### Eliminaatio

Terveille, vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettu radioaktiivisesti merkitty 75 mg:n sinakalseettiannos metaboloitui nopeasti ja tehokkaasti ensin hapettumalla ja sen jälkeen konjugoitumalla. Metaboliittien erittyminen munuaisten kautta oli radioaktiivisen annoksen tärkein eliminaatiotie. Noin 80 % annoksesta erittyi virtsaan ja 15 % ulosteeseen.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sinakalseetin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot suurenevät lähes lineaarisesti annosalueella 30–180 mg kerran vuorokaudessa.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

PTH-pitoisuus alkaa pienentyä pian annoksen ottamisen jälkeen ja saavuttaa pohjalukeman 2–6 tunnin kuluttua annoksesta, eli samaan aikaan kun sinakalseetin  $C_{max}$ -arvo saavutetaan. Kun sinakalseetin pitoisuus alkaa jälleen pienentyä, PTH-arvo nousee, kunnes annoksen ottamisesta on kulunut 12 tuntia, minkä jälkeen PTH:n suppressio pysyy jokseenkin vakaana vuorokauden pituisen annosvälin loppuun asti. Sinakalseetilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa PTH-pitoisuus mitattiin annosvälin lopussa.

### Iäkkäät

Sinakalseetin farmakokineetiikassa ei ole havaittu potilaan ikään liittyviä, kliinisesti merkittäviä muutoksia.

### Munuaisten vajaatoiminta

Sinakalseetin farmakokineettinen profiili on lievää, kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja hemodialyysi- ja peritoneaalidialyysipotilailla samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä.

### Maksan vajaatoiminta

Lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut mainittavasti sinakalseetin farmakokineetiikkaan. Sinakalseetin keskimääräinen AUC-arvo oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 2 kertaa suurempi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 4 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali. Sinakalseetin puoliintumisajan keskiarvo pitenee kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä 33 % ja vaikean vajaatoiminnan yhteydessä 70 %. Maksan toiminnan heikkeneminen ei vaikuta sinakalseetin sitoutumiseen plasman proteiineihin. Koska jokaisen potilaan annos titrataan turvallisuutta ja tehoa mittaavien parametrien perusteella, annostusta ei tarvitse erikseen muuttaa maksan vajaatoiminnan perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Sukupuoli

Sinakalseetin puhdistuma saattaa olla pienempi naisilla kuin miehillä. Koska annokset titrataan jokaiselle potilaalle yksilöllisesti, annostusta ei tarvitse erikseen muuttaa sukupuolen perusteella.

### Pediatriiset potilaat

Sinakalseetin farmakokineetiikkaa tutkittiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysihoidossa oleville 3–17-vuotiaille lapsipotilaille. Kun sinakalseettia annettiin suun kautta kerta-annoksena ja toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa, plasman sinakalseettipitoisuudet (annoksen ja painon

mukaan normalisoidut  $C_{\max}$  – ja AUC-arvot) olivat samalla tasolla kuin aikuisilla potilailla todetut pitoisuudet.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin demografisten ominaisuuksien vaikutuksia. Tässä analyysissä iällä, sukupuolella, etnisellä taustalla, kehon pinta-alalla ja painolla ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta sinakalseetin farmakokinetiikkaan.

#### *Tupakointi*

Sinakalseetin puhdistuma on tupakoitsijoilla suurempi kuin tupakoimattomilla, mikä johtuu todennäköisesti CYP1A2-välitteisen metabolian induktiosta. Jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin, sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa muuttua ja annoksen säätö voi olla tarpeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sinakalseetti ei ollut teratogeeninen kaneille annoksena, joka oli AUC-arvon perusteella 0,4-kertainen ihmisen sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannokseen (180 mg/vrk) verrattuna. Rottien ei-teratogeeninen annos oli AUC-arvon perusteella 4,4-kertainen sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannokseen verrattuna. Vaikutuksia urosten tai naaraiden fertiilitettiin ei havaittu altistustasoilla, jotka olivat enimmillään nelinkertaiset ihmisille suositeltuun 180 mg/vrk-annokseen nähden (pienessä potilaspopulaatiossa, joka sai kliinistä enimmäisannostusta 360 mg/vrk, turvallisuusmarginaalit olisivat noin puolet edellä ilmoitetuista).

Tiineiden rottien paino laski hieman ja ruoan kulutus väheni suurimmilla annostasoilla. Sikiöiden paino laski, kun rotille annettiin annoksia, jotka aiheuttivat emoille vaikeaa hypokalsemiaa. Sinakalseetin on havaittu läpäisevän kanien istukan.

Sinakalseetilla ei ole havaittu geenitoksisuuteen tai karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia. Toksisuustutkimuksiin perustuvat turvallisuusmarginaalit ovat pienet eläinlajikohtaisissa havaitun annosta rajoittavan hypokalsemian vuoksi. Jyrsijöillä esiintyi kaihia ja mykiön samentumaa toistuvien annosten toksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, mutta vastaavaa vaikutusta ei havaittu koirilla eikä apinoilla, eikä myöskään kliinisissä tutkimuksissa, joissa kaihien kehittymistä seurattiin. Hypokalsemian tiedetään aiheuttavan kaihia jyrsijöille.

*In vitro* -tutkimuksissa serotoniinin kuljettajan IC<sub>50</sub>-arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja K<sub>ATP</sub>-kanavien IC<sub>50</sub>-arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia aistivan reseptorin EC<sub>50</sub>-arvo, joka oli saatu samoissa kokeellisissa olosuhteissa. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Sinakalseetin mahdollista vaikutusta näihin sekundaarisiin kohteisiin ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

Nuorilla koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vapinaa seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemisen yhteydessä, oksentelua, painonlaskua ja painonnousun hidastumista, punasolumassan vähenemistä, luuntiheysmittauksen tulosten vähäistä heikkenemistä, korjautuvaa pitkien luiden kasvulevyjen laajenemista ja histologiassa lymfoidisia muutoksia (rajoittuvat rintaonteloon ja niiden katsottiin liittyvän pitkään jatkuneeseen oksenteluun). Kaikkia näitä vaikutuksia esiintyi, kun systeeminen altistus oli AUC-arvon perusteella suunnilleen sama kuin sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannosta saavien potilaiden altistus.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Esigelatinoitu (maissi)tärkkelys,

mikrokiteinen selluloosa,  
krosprovidoni (tyyppi B),  
magnesiumstearaatti,  
kolloidinen, vedetön piidioksidi.

#### Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi,  
titaanidioksidi (E 171),  
makrogoli 3350,  
talkki,  
keltainen rautaoksidi (E 172),  
indigokarmiiniaaluminiilakka (E 132).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

#### Läpipainopakkaukset:

PVC/ACLAR/PVC-alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98 tai 1 x 98 tablettia.

PVC/ACLAR/PVdC/PVC-alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98 tai 1 x 98 tablettia.

#### Tablettipurkit:

Valkoiset HDPE-purkit, joissa on lapsiturvalliset, kuumasinetöidyt polypropyleenikierrekannet.

Valkoiset HDPE-purkit, joissa on lapsiturvalliset, kuumasinetöidyt polypropyleenikierrekannet ja valkoiset, kuivatusainetta (silikageeliä) sisältävät HDPE-säiliöt.

Jokainen purkki sisältää 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
D-89079 Ulm  
Saksa



## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Cinacalcet ratiopharm 30 mg: 32810

Cinacalcet ratiopharm 60 mg: 32811

Cinacalcet ratiopharm 90 mg: 32812

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.2.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.12.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.2.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cinacalcet ratiopharm 30 mg filmdragerade tabletter  
Cinacalcet ratiopharm 60 mg filmdragerade tabletter  
Cinacalcet ratiopharm 90 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Cinacalcet ratiopharm tablett innehåller cinalkalcethydroklorid motsvarande 30 mg, 60 mg eller 90 mg cinacalcet.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

*Cinacalcet ratiopharm 30 mg tablett:* Ljust grön till grön, oval (10 mm x 6 mm), filmdragerad tablett, märkt med "C30" på ena sidan av tabletten och blank på den andra sidan.

*Cinacalcet ratiopharm 60 mg tablett:* Ljust grön till grön, oval (13 mm x 8 mm), filmdragerad tablett, märkt med "C60" på ena sidan av tabletten och blank på den andra sidan.

*Cinacalcet ratiopharm 90 mg tablett:* Ljust grön till grön, oval (15 mm x 9 mm), filmdragerad tablett, märkt med "C90" på ena sidan av tabletten och blank på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Sekundär hyperparatyroidism

###### *Vuxna*

Behandling av sekundär hyperparatyroidism (HPT) hos vuxna patienter med avancerad njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i kronisk dialysbehandling.

###### *Pediatrisk population*

Behandling av sekundär hyperparatyroidism (HPT) hos barn 3 år och äldre med avancerad njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i kronisk dialysbehandling för vilka standardbehandling inte ger adekvat kontroll av sekundär HPT (se avsnitt 4.4).

Cinacalcet ratiopharm kan ingå i en behandlingsregim som inkluderar fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler, enligt patientens behov (se avsnitt 5.1).

##### Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism hos vuxna

Reduktion av hyperkalcemi hos vuxna patienter med:

- paratyreoideakarcinom
- primär HPT för vilka paratyreoidektomi skulle vara indicerad baserat på serumkalciumnivåer (definierade enligt relevanta behandlingsriktlinjer), men hos vilka paratyreoidektomi inte är kliniskt lämplig eller är kontraindicerad.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### Sekundär hyperparatyreoidism

##### *Vuxna och äldre (>65 år)*

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Cinacalcet ratiopharm bör upptitreras med 2–4 veckors intervall till en maximal dos på 180 mg, given en gång dagligen, för att uppnå ett målvärde för parathormon (PTH) mellan 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) hos dialyspatienter, uppmätt som intakt PTH (iPTH). Prov för bestämning av PTH-nivåerna skall tas minst 12 timmar efter dosering av Cinacalcet ratiopharm. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1–4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet ratiopharm samt efter dosjustering. PTH-värdet bör även kontrolleras med cirka 1–3 månaders intervall under underhållsbehandling. PTH-värdet kan mätas antingen som intakt PTH (iPTH) eller bio-intakt PTH (biPTH) eftersom behandling med Cinacalcet ratiopharm inte påverkar förhållandet mellan iPTH och biPTH.

##### *Dosjustering baserad på serumkalciumnivån*

Korrigerat serumkalcium bör mätas och monitoreras, och ska ligga på eller över det nedre normalgränsvärdet innan den första Cinacalcet ratiopharm-dosen administreras (se avsnitt 4.4). Normalområdet för serumkalcium kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium.

Vid dositering bör serumkalciumnivån kontrolleras regelbundet samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Cinacalcet ratiopharm-dosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras ungefär en gång per månad. I händelse av att serumkalciumnivån sjunker under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och/eller att symtom på hypokalcemi uppträder rekommenderas följande åtgärder:

<b>Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi</b>	<b>Rekommendationer</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller förekomst av kliniska symtom på hypokalcemi	Kalciuminnehållande fosfatbindare, vitamin D-steroler och/eller justering av kalciumkoncentrationen i dialysvätskan kan användas för att öka serumkalcium på basis av klinisk bedömning.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi trots försök att öka serumkalcium	Reducera eller sätt ut behandling med Cinacalcet ratiopharm tillfälligt.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi och vitamin D inte går att öka	Sätt ut behandling med Cinacalcet ratiopharm tillfälligt tills nivån av serumkalcium stiger till 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) och/eller symtomen på hypokalcemi har försvunnit. Behandlingen ska återinsättas med nästa lägre dosnivån av Cinacalcet ratiopharm.

### *Pediatrik population*

Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det åldersspecifierade referensområdet innan den första dosen Cinacalcet ratiopharm administreras och därefter monitoreras noga (se avsnitt 4.4). Normalområdet för kalcium kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium samt barnets/patientens ålder.

Rekommenderad startdos till barn  $\geq 3$  år till  $< 18$  år är  $\leq 0,20$  mg/kg en gång dagligen baserat på patientens torrsvikt (se tabell 1).

Dosen kan höjas för att nå önskat målvärdesområde för iPTH. Dosen kan höjas stegvis via tillgängliga dosnivåer (se tabell 1) med minst 4 veckors mellanrum. Dosen kan höjas till en högsta dos på 2,5 mg/kg/dag men får inte överstiga en total dygnsdos på 180 mg.

**Tabell 1. Daglig dos Cinacalcet ratiopharm hos pediatrika patienter**

Patientens torrsvikt (kg)	Startdos (mg)	Tillgängliga sekventiella dosnivåer (mg)
10 till $< 12,5$	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 och 15
$\geq 12,5$ till $< 25$	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15 och 30
$\geq 25$ till $< 36$	5	5, 10, 15, 30 och 60
$\geq 36$ till $< 50$		5, 10, 15, 30, 60 och 90
$\geq 50$ till $< 75$	10	10, 15, 30, 60, 90 och 120
$\geq 75$	15	15, 30, 60, 90, 120 och 180

### *Dosjustering baserad på PTH-nivån*

PTH-värdet bör mätas minst 12 timmar efter dosering med Cinacalcet ratiopharm och iPTH bör mätas 1–4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet ratiopharm samt efter dosjustering av Cinacalcet ratiopharm.

Dosen ska justeras baserat på iPTH i enlighet med följande:

- Om iPTH är  $< 150$  pg/ml (15,9 pmol/l) och  $\geq 100$  pg/ml (10,6 pmol/l) ska dosen av Cinacalcet ratiopharm sänkas till nästa lägre dosnivå.
- Om iPTH  $< 100$  pg/ml (10,6 pmol/l) ska behandlingen med Cinacalcet ratiopharm avbrytas. Den kan återupptas vid nästa lägre dosnivå när iPTH är  $> 150$  pg/ml (15,9 pmol/l). Om behandlingsuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med Cinacalcet ratiopharm återupptas med rekommenderad startdos.

### *Dosjustering baserad på serumkalciumnivån*

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Cinacalcet ratiopharm.

När underhållsdosen har fastställts rekommenderas kontroll av serumkalciumnivån varje vecka. Serumkalciumnivån hos pediatrika patienter ska hållas inom normalområdet. Om serumkalciumnivån faller under normalområdet eller om det uppträder symtom på hypokalcemi ska lämplig dosjustering i enlighet med tabell 2 nedan göras:

**Tabell 2. Dosjustering hos pediatrika patienter  $\geq 3$  till  $< 18$  år**

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Dosrekommendationer
Korrigerat serumkalciumvärde är vid eller	Avsluta behandlingen med Cinacalcet ratiopharm.*

under den åldersspecifiserade nedre normalgränsen eller om symtom på hypokalcemi uppträder, oavsett kalciumnivån.	Ge kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler såsom det är kliniskt motiverat.
Korrigerat totalserumkalcium är över den åldersspecifiserade nedre normalgränsen, och symtomen på hypokalcemi har gått tillbaka.	Återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om behandlingsuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med Cinacalcet ratiopharm återupptas med rekommenderad startdos.  Om patient fick den lägsta dosen (1 mg/dag) före behandlingsuppehållet, ska behandlingen återupptas med samma dos (1 mg/dag).

\*Om doseringen har avslutats ska korrigerat serumkalcium mätas inom 5 till 7 dagar

Säkerhet och effekt av cinacalcet för barn yngre än 3 år för behandling av sekundär hyperparatyreoidism har inte fastställts. Det finns inte tillräckligt med data.

#### *Byte från etelkalcetid till cinacalcet*

Byte från etelkalcetid till cinacalcet samt lämpligt tidsintervall mellan senaste dosen etelkalcetid och första dosen cinacalcet har inte studerats hos patienter. För patienter för vilka etelkalcetid har satts ut ska cinacalcet inte sättas in förrän minst tre efterföljande hemodialystillfällen har genomförts. Vid denna tidpunkt ska serumkalcium mätas. Säkerställ att serumkalciumnivåerna ligger inom normalområdet innan cinacalcet sätts in (se avsnitten 4.4 och 4.8).

#### Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

##### *Vuxna och äldre (> 65 år)*

Rekommenderad startdos Cinacalcet ratiopharm till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Cinacalcet ratiopharm-dosen bör vid behov upptreras stegvis med 2–4 veckors intervall med doser på 30 mg 2 gånger dagligen, 60 mg 2 gånger dagligen, 90 mg 2 gånger dagligen respektive 90 mg 3 eller 4 gånger dagligen tills serumkalciumnivån minskat till eller understiger den övre normalgränsen. I kliniska prövningar var maxdosen 90 mg 4 gånger dagligen.

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Cinacalcet ratiopharm. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2–3 månaders intervall. Efter titrering av Cinacalcet ratiopharm till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med Cinacalcet ratiopharm (se avsnitt 5.1).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av cinacalcet för barn för behandling av paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Det krävs ingen förändring av startdosen. Cinacalcet ratiopharm bör användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och behandlingen bör kontrolleras noggrant vid dositering och fortsatt behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna skall tas hela och får inte tuggas, krossas eller delas.

Det rekommenderas att Cinacalcet ratiopharm tas tillsammans med mat eller strax efter en måltid, eftersom studier har visat att biotillgängligheten för cinacalcet ökar om det tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

För barn som behöver doser lägre än 30 mg eller som inte kan svälja tabletter finns andra beredningsformer tillgängliga.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hypokalcemi (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Serumkalcium

Livshotande händelser och dödsfall associerade med hypokalcemi har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med cinacalcet. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-intervallet, vilket kan ge upphov till ventrikulär arythmi sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arythmi har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas för patienter med andra riskfaktorer för QT-förlängning, såsom patienter med känt, medfött långt QT-syndrom eller patienter som får läkemedel som man vet orsakar QT-förlängning.

Eftersom cinacalcet sänker kalciumnivån i serum bör patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken på hypokalcemi (se avsnitt 4.2). Serumkalcium bör kontrolleras inom 1 vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Cinacalcet ratiopharm.

#### *Vuxna*

Behandling med cinacalcet bör inte sättas in hos patienter vars serumkalcium (korrigerat för albumin) understiger den nedre gränsen för normalområdet.

Hos dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och samtidig administrering med cinacalcet hade cirka 30 % av patienterna minst ett serumkalciumvärde som understeg 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *Pediatrik population*

Cinacalcet får enbart sättas in för behandling av sekundär HPT hos barn  $\geq 3$  år med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i kronisk dialysbehandling för vilka standardbehandling inte ger adekvat kontroll av sekundär HPT, och vars serumkalcium är i den övre delen av, eller över, det åldersspecifiserade referensområdet.

Kontrollera serumkalciumnivåerna (se avsnitt 4.2) och behandlingsföljsamhet noga under behandlingen med cinacalcet. Sätt inte in cinacalcet eller öka inte dosen om icke-följsamhet kan misstänkas.

Innan behandlingen med cinacalcet påbörjas och under behandlingen ska riskerna och nyttan med behandlingen övervägas tillsammans med patientens förmåga att följa rekommendationerna att övervaka och hantera risken för hypokalcemi.

Informera de pediatrika patienterna och/eller deras vårdgivare om vilka symtom som kan ses vid hypokalcemi och om vikten av att följa rekommendationerna om serumkalciumkontroller, samt dosering och administreringssätt.

### *Icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom*

Cinacalcet är inte indicerat för icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom. Kliniska studier har visat att icke-dialysbehandlade vuxna patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi (serumkalciumnivåer < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) jämfört med dialysbehandlade patienter som får cinacalcet, vilket kan bero på lägre kalciumnivåer vid baslinjen och/eller kvarstående njurfunktion.

### Krampanfall

Fall av krampanfall har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt 4.8). Betydande sänkningar av serumkalciumvärdet sänker tröskelnivån för krampanfall. Serumkalciumnivån ska därför övervakas noga hos patienter som får cinacalcet, i synnerhet hos patienter med en anamnes av krampanfall.

### Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

Fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos patienter med nedsatt hjärtfunktion. Ett orsakssamband med cinacalcet kan inte uteslutas helt och effekten kan vara medierad av en sänkt serumkalciumnivå (se avsnitt 4.8).

### Samtidig administrering med andra läkemedel

Administrera Cinacalcet ratiopharm med försiktighet till patienter som får något annat läkemedel som är känt att sänka serumkalciumvärdet. Övervaka serumkalciumvärdet noga (se avsnitt 4.5). Patienter som får Cinacalcet ratiopharm ska inte ges etelkalcetid. Samtidig administrering kan leda till grav hypokalcemi.

### Allmänt

Om PTH-nivån kontinuerligt undertrycks till nivåer under cirka 1,5 ggr den övre gränsen för normalvärdet enligt iPTH-testet kan adynamisk bensjukdom utvecklas. Om PTH-nivån understiger det rekommenderade målområdet hos patienter som behandlas med Cinacalcet ratiopharm bör doseringen av Cinacalcet ratiopharm och/eller vitamin D-steroler minskas eller behandlingen sätts ut.

### Testosteronnivån

Testosteronnivån ligger ofta under normalområdet hos patienter med avancerad njurinsufficiens. I en klinisk studie på dialysbehandlade vuxna patienter med ESRD minskade fritt testosteron med medianvärdet 31,3 % i gruppen med patienter behandlade med cinacalcet och med 16,3 % i patientgruppen som fick placebo, efter 6 månaders behandling. En öppen förlängning av denna studie visade inga ytterligare sänkta koncentrationer av fritt respektive totalt testosteron hos cinacalcetbehandlade patienter under en period om 3 år. Den kliniska betydelsen av den minskade serumtestosteronnivån är okänd.

### Nedsatt leverfunktion

På grund av risken för en 2- till 4-faldig ökning av plasmanivån av cinacalcet hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassificering) bör Cinacalcet ratiopharm användas med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noga övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Läkemedel som sänker serumkalciumvärdet

Samtidig administrering av andra läkemedel som sänker serumkalciumnivån och Cinacalcet ratiopharm kan leda till ökad risk för hypokalcemi (se avsnitt 4.4). Patienter som får Cinacalcet ratiopharm får inte ges etelkalcetid (se avsnitt 4.4).

### Effekten av andra läkemedel på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4. Samtidig administrering av 200 mg 2 gånger dagligen av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en cirka 2-faldig ökning av cinacalcetnivån. Cinacalcet ratiopharm-dosen kan behöva justeras om en patient som står på Cinacalcet ratiopharm påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym (se avsnitt 4.4).

*In vitro*-data visar att cinacalcet delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinacalcet var 36–38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinacalcet har inte studerats. Dosjustering kan vara nödvändig om en patient börjar eller slutar röka eller om samtidig behandling med potenta CYP1A2-hämmare påbörjas eller avbryts.

#### *Kalciumkarbonat*

Samtidig administrering av kalciumkarbonat (engångsdos på 1 500 mg) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

#### *Sevelamer*

Samtidig administrering av sevelamer (2 400 mg 3 gånger dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

#### *Pantoprazol*

Samtidig administrering av pantoprazol (80 mg 1 gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

### Effekten av cinacalcet på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet är en potent CYP2D6-hämmare. Dosen av samtidigt administrerade läkemedel kan behöva justeras om Cinacalcet ratiopharm ges samtidigt med individuellt titrerade läkemedel med snävt terapeutiskt fönster som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

#### *Desipramin*

Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet en gång dagligen och 50 mg desipramin, ett tricykliskt antidepressivt medel som primärt metaboliseras av CYP2D6, ökade signifikant exponeringen för desipramin med cirka 3,6 gånger (90 % KI 3,0; 4,4) hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

#### *Dextrometorfan*

Multipla doser med 50 mg cinacalcet ökade AUC för 30 mg dextrometorfan (metaboliseras framför allt av CYP2D6) 11 gånger hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

#### *Warfarin*

Upprepade orala doser av cinacalcet påverkade inte warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik (genom bestämning av protrombintid och koagulationsfaktor VII).

Avsaknaden av effekt av cinacalcet på farmakokinetiken för R- och S-warfarin samt avsaknaden av autoinduktion vid upprepade doser till patienter visar att cinacalcet inte inducerar CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos människa.

#### *Midazolam*



Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) och oralt administrerat midazolam (2 mg), ett CYP3A4- och CYP3A5-substrat, förändrade inte farmakokinetiken för midazolam. Dessa data talar för att cinacalcet inte bör påverka farmakokinetiken för de läkemedelsgrupper som metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5, t.ex. vissa immunsuppressiva medel, däribland cyklosporin och takrolimus.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Kliniska data angående behandling med cinacalcet saknas från gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, förlossning eller utveckling efter födsel. Ingen embryo-/fostertoxicitet noterades vid studier av dräktiga råttor och kaniner med undantag för nedsatt fostervikt hos råttor vid doser som förknippas med maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Cinacalcet ratiopharm skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

##### Amning

Det är okänt om cinacalcet utsöndras i modersmjölk. Cinacalcet utsöndras i mjölk från lakterande råttor med en hög mjölk/plasmakvot. Efter en noggrann bedömning av nytta/risk ska ett beslut fattas att antingen avbryta amning eller avstå från behandling med Cinacalcet ratiopharm.

##### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om cinacalcets effekt på fertiliteten. I djurstudier sågs inga effekter på fertiliteten.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cinacalcet ratiopharm kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, då yrsel och krampanfall har rapporterats hos patienter som använder detta läkemedel (se avsnitt 4.4).

#### 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

##### Sekundär hyperparatyroidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism

Baserat på tillgängliga data från patienter som fått cinacalcet i placebokontrollerade studier och enarmade studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna illamående och kräkning. Illamående och kräkning var av mild till måttlig svårighetsgrad och övergående hos de flesta patienterna. Utsättning av behandlingen till följd av biverkningar berodde främst på illamående och kräkning.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med cinacalcetbehandling ansågs föreligga i placebokontrollerade studier och enarmade studier baserat på bästa bevisbedömning av orsakssamband listas nedan med användning av följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Incidensen av biverkningar från kontrollerade kliniska studier och erfarenhet efter godkännandet för försäljning är:

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Vanliga*	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi Minskad aptit

Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall† Yrsel Parestesi Huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens*	Förvärrad hjärtsvikt† QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi†
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion Dyspné Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Kräkning
	Vanliga	Dyspepsi Diarré Buksmärt Buksmärta – övre Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi Muskelspasmer Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället conditions	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi† Hyperkalemi Sänkta testosteronnivåer†

†se avsnitt 4.4

\*se avsnitt ”Beskrivning av valda biverkningar”

Beskrivning av valda biverkningar

#### *Överkänslighetsreaktioner*

Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria, har identifierats under användning efter marknadsföring av cinakalcet. Frekvenserna för de enskilda föredragna termerna, inklusive angioödem och urtikaria, kan inte beräknas från tillgängliga data.

#### *Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt*

Efter marknadsföring av cinakalcet har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinakalcetbehandlade patienter med nedsatt hjärtfunktion. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

#### *QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi*

QT-förlängning av ventrikulär arytm sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av cinakalcet. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

## Pediatrisk population

Säkerheten av cinacalcet för behandling av sekundär HPT hos barn med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie (se avsnitt 5.1). Bland de pediatrika patienterna som exponerats för cinacalcet i kliniska studier har totalt 19 patienter (24,1 %; 64,5 per 100 patientår) drabbats av minst en hypokalcemirelaterad biverkning. I en klinisk prövning hos en pediatrik patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Cinacalcet ska enbart användas till pediatrika patienter om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Doser som har titrerats upp till 300 mg en gång dagligen har administrerats till dialysbehandlade vuxna patienter utan att ge biverkningar. En enskild dos på 3,9 mg/kg ordinerades till en pediatrik patient som fick dialys i en klinisk studie, vilket gav upphov till lindrig magsmärtor, illamående och kräkningar.

Överdoser av Cinacalcet ratiopharm kan leda till hypokalcemi. I händelse av överdoser bör patienten övervakas för tecken och symtom på hypokalcemi och ges symptomatisk och stödjande behandling. På grund av cinacalcets höga proteinbindningsgrad är hemodialys ingen effektiv behandlingsmetod vid överdoser.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: medel som reglerar kalciumomsättningen, anti-paratyreoideamedel

ATC-kod: H05BX01

### Verkningsmekanism

Sekretionen av PTH regleras främst av kalciumavkännande receptorer på ytan av paratyreoideas huvudceller. Cinacalcet är ett calcimimetikum som direkt sänker PTH-nivån genom att öka de kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium. Den minskade frisättningen av PTH är förenad med en samtidig sänkning av serumkalciumnivån.

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinacalcetkoncentrationen.

När steady-state har uppnåtts är serumkalciumkoncentrationen konstant under hela doseringsintervallet.

### Sekundär hyperparatyroidism

## Vuxna

Tre sexmånaders dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier har utförts på dialysbehandlade patienter med ESRD och obehandlad sekundär HPT (n = 1 136). Demografiska förhållanden och karakteristika vid baslinjen var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baslinjen i de 3 studierna var 733 och 683 pg/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinacalcet- respektive placebogrupporna. Vid studiens början behandlades 66 % av patienterna med vitamin D-steroler och > 90 % med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalcium-fosfatproduktent (Ca x P), kalcium- och fosfatnivån iaktogs hos cinacalcetbehandlade jämfört med placebobehandlade patienter på standardbehandling. Jämförbara resultat erhöles i samtliga 3 studier. I var och en av studierna uppnåddes det primära effektmåttet (andelen patienter med iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) hos 41 %, 46 % respektive 35 % av de cinacalcetbehandlade patienterna, jämfört med 4 %, 7 % respektive 6 % av de placebobehandlade patienterna. Hos ungefär 60 % av de cinacalcetbehandlade patienterna erhöles en nedgång i iPTH-nivån på  $\leq$  30 %. Denna effekt var jämförbar över hela det spektrum av iPTH-värden som förelåg vid baslinjen. Den genomsnittliga nedgången i serum-Ca x P, kalcium och fosfor var 14 %, 7 % respektive 8 %.

Nedgången i iPTH och Ca x P kvarstod under en behandlingsperiod på upp till 12 månader. Med cinacalcet sågs en minskning av iPTH och Ca x P, kalcium- och fosfatnivån oavsett iPTH och Ca x P vid baslinjen, dialysmetod (PD eller HD), dialysens duration och eventuell behandling med vitamin D-steroler.

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt fosfat, N-telopeptid, benomsättning och benfibros). Vid *post-hoc*-analyser av poolade data från 6 och 12 månaders kliniska studier uppvisade Kaplan-Meier-skattning av benfrakturer och paratyreoidektomi lägre värden i cinacalcetgruppen än i kontrollgruppen.

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinacalcet minskade PTH-nivåerna i motsvarande grad som hos dialysbehandlade patienter med ESRD och sekundär HPT. Effekt, säkerhet, optimal dos och behandlingsmål har dock inte fastställts vid behandling av predialytiska patienter med njursvikt. Dessa studier visar att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinacalcet. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baslinjen och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinacalcet kontra placebo med avseende på minskning av risken för alla dödsorsaker och kardiovaskulära händelser hos 3 883 patienter med sekundär HPT och kronisk njursjukdom som får dialys. Studien uppfyllde inte sitt primära mål att visa en minskning av risken för alla dödsorsaker eller kardiovaskulära händelser inklusive hjärtinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, hjärtsvikt eller perifer vaskulär händelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; p = 0,112). Efter justering för karakteristika vid baslinjen i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

## Pediatrik population

Effekt och säkerhet av cinacalcet för behandling av sekundär HPT hos pediatrika patienter med ESRD i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie.

Studie 1 var en dubbelblind, placebokontrollerad studie i vilken 43 patienter mellan 6 år och < 18 år randomiserades till att få antingen cinacalcet (n = 22) eller placebo (n = 21). Studien bestod av en 24 veckor lång dositeringsperiod följt av en 6 veckor lång effektutvärderingsfas och en 30 veckor lång öppen förlängning. Medelåldern vid baslinjen var 13 (intervall 6 till 18) år. Majoriteten av patienterna (91 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen. Den genomsnittliga (SD) iPTHkoncentrationen vid

baslinjen var 757,1 (440,1) pg/ml för cinakalcetgruppen och 795,8 (537,9) pg/ml för placebogruppen. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dl för cinakalcetgruppen och 9,9 (0,6) mg/dl för placebogruppen. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinakalcet var 1,0 mg/kg/dygn.

Procentuella andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet ( $\geq 30\%$  minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen, vecka 25 till 30) var 55 % i cinakalcetgruppen och 19,0 % i placebogruppen ( $p = 0,02$ ). Den genomsnittliga serumkalciumnivån under effektutvärderingsfasen var inom normalområdet för gruppen som behandlades med cinakalcet. Studien avslutades i förtid på grund av ett dödsfall relaterat till svår hypokalcemi i cinakalcetgruppen (se avsnitt 4.8).

Studie 2 var en öppen studie där 55 patienter mellan 6 och  $< 18$  år (medelålder 13 år) randomiserades till att få antingen cinakalcet utöver standardbehandling ( $n = 27$ ) eller enbart standardbehandling ( $n = 28$ ). Majoriteten av patienterna (75 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen. Den genomsnittliga (SD) iPTH-koncentrationen vid baslinjen var 946 (635) pg/ml för gruppen som fick cinakalcet plus standardbehandling och 1 228 (732) pg/ml för gruppen som fick enbart standardbehandling. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,8 (0,6) mg/dl för gruppen som fick cinakalcet plus standardbehandling och 9,8 (0,6) mg/dl för gruppen som fick enbart standardbehandling. 25 patienter fick minst en dos cinakalcet och den genomsnittliga högsta dygnsdosen cinakalcet var 0,55 mg/kg/dygn. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet ( $\geq 30\%$  minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen, vecka 17 till 20). En  $\geq 30\%$  minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen uppnåddes hos 22 % av patienterna som fick cinakalcet plus standardbehandling och hos 32 % av patienterna som enbart fick standardbehandling.

Studie 3 var en 26 veckor lång, öppen, enarmad säkerhetsstudie med patienter mellan 8 månader och  $< 6$  år (medelålder 3 år). Patienterna som samtidigt medicinerades med läkemedel som är kända att förlänga det korrigerade QT-intervallet fick ej delta i studien. Den genomsnittliga torrvikten vid baslinjen var 12 kg. Startdosen av cinakalcet var 0,20 mg/kg. Majoriteten av patienterna (89 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen.

Sjutton patienter fick minst en dos cinakalcet och 11 fullföljde minst 12 veckors behandling. Ingen av dem hade korrigerat serumkalcium  $< 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l) för åldrarna 2–5 år. PTHkoncentrationerna från baslinjen var reducerade med  $\geq 30\%$  hos 71 % (12 av 17) av patienterna i studien.

#### Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism

I en studie behandlades 46 vuxna patienter (29 med paratyreoideakarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidektomi) med cinakalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoideakarcinom och i genomsnitt 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinakalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumnivån  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 vuxna patienter med primär HPT som baserat på korrigerad kalciumnivå i totalserum uppfyllde kriterierna för paratyreoidektomi ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) men  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)), men som inte kunde genomgå ett sådant ingrepp. Cinakalcet sattes in vid en dos på 30 mg 2 gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korrigerade kalciumkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre

procentandel av de cinakalcetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baslinjen på  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade genomsnittliga kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Vid oral tillförsel av cinakalcet uppnås en maximal plasmakoncentration av cinakalcet efter cirka 2–6 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för cinakalcet hos fastande patienter har uppskattats vara ungefär 20–25 %, baserat på jämförelser mellan studier. Intag av cinakalcet i samband med måltid ökar biotillgängligheten för cinakalcet med cirka 50–80 %. Ökningen i plasmakoncentrationen av cinakalcet är likartad, oberoende av måltidens fetthalt.

Vid doser över 200 mg mättades absorptionen, troligen på grund av låg löslighet.

### Distribution

Distributionsvolymen är stor (cirka 1 000 liter) vilket tyder på omfattande distribution. Cinakalcet är till cirka 97 % bundet till plasmaproteiner och distribueras i obetydlig utsträckning till röda blodkroppar.

Efter absorption sjunker cinakalcetkoncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på cirka 6 timmar och en terminal halveringstid på 30–40 timmar. Läkemedlets steady-state-nivå uppnås inom 7 dygn med minimal ackumulation. Farmakokinetiken för cinakalcet förändras inte över tid.

### Metabolism

Cinakalcet metaboliseras av ett flertal enzymer, huvudsakligen CYP3A4 och CYP1A2 (det är ej kliniskt klarlagt i vilken utsträckning CYP1A2 bidrar). De huvudsakliga cirkulerande metaboliterna är inaktiva.

På basis av *in vitro*-data är cinakalcet en potent hämmare av CYP2D6, men hämmar varken andra CYP-enzym, däribland CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4, eller inducerar CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4, vid kliniskt uppnådda koncentrationer.

### Eliminering

Efter administrering av en radiomärkt dos på 75 mg till friska försökspersoner metaboliserades cinakalcet snabbt och i stor utsträckning genom oxidering med efterföljande konjugering. Radioaktiviteten eliminerades huvudsakligen genom utsöndring av metaboliter via njurarna. Cirka 80 % av dosen återfanns i urinen och 15 % i avföringen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och C<sub>max</sub> för cinakalcet ökar i princip linjärt med dosen inom doseringsområdet 30–180 mg en gång dagligen.

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Inom kort efter dosering börjar PTH sjunka till ett nadir vid cirka 2–6 timmar efter dosering, vilket motsvarar C<sub>max</sub> för cinakalcet. Därefter börjar cinakalcetnivån sjunka och PTH-nivån öka till 12 timmar efter dosering. Därefter undertrycks PTH ungefär i samma grad till slutet av doseringsintervallet en gång dagligen. I kliniska prövningar med cinakalcet mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

### Äldre

Det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinakalcet.

### *Njursvikt*

Den farmakokinetiska profilen för cinakalcet hos patienter med lindrig, måttlig respektive grav njursvikt samt patienter som behandlas med hemodialys eller peritonealdialys är jämförbar med profilen hos friska försökspersoner.

### *Leverinsufficiens*

Lindrigt nedsatt leverfunktion hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinakalcet. Jämfört med personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinakalcet cirka 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och cirka 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinakalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive grav leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinakalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4)

### *Kön*

Clearance av cinakalcet kan vara lägre hos kvinnor än män. Eftersom dosen titreras för varje patient är ingen ytterligare könsbaserad dosjustering nödvändig.

### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för cinakalcet har studerats hos pediatrika patienter (3 till 17 år) med ESRD i dialysbehandling. Efter en enkeldos och upprepade orala doser en gång dagligen av cinakalcet, var plasmakoncentrationerna av cinakalcet (värden för C<sub>max</sub> och AUC efter normalisering efter dos och vikt) ungefär desamma som de som observerades hos vuxna patienter.

En farmakokinetisk populationsanalys utfördes för att utvärdera effekten av demografiska karakteristika. I denna analys hade varken ålder, kön, etnicitet, kroppsytta eller kroppsvikt någon signifikant effekt på cinakalcets farmakokinetik.

### *Rökning*

Clearance av cinakalcet är högre hos rökare än icke-rökare. Det beror troligen på induktion av CYP1A2-medierad metabolism. Om en patient slutar eller börjar röka, kan plasmanivåerna av cinakalcet förändras och dosjustering vara nödvändig.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Cinakalcet har ej visat sig ha teratogena effekter hos kanin vid doser på 0,4 gånger maxdosen för människa vid sekundär HPT (180 mg/dygn) på basis av AUC. Den icke-teratogena dosen hos råttor var 4,4 gånger maxdosen vid sekundär HPT på basis av AUC. Inga effekter på fertiliteten har iakttagits hos hane eller hona vid exponering för upp till 4 gånger humandosen på 180 mg/dygn (säkerhetsmarginalen i den begränsade patientpopulation som tillförts en maximal klinisk dos på 360 mg/dygn motsvarar ungefär hälften av ovanstående dosering).

Hos dräktiga råttor iakttogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iakttogs hos råttor vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinakalcet har visat sig passera placentabarriären hos kanin.

Cinakalcet har ej visat sig ha genotoxiska eller karcinogena effekter. Säkerhetsmarginalerna i toxikologiska studier är små pga. den dosbegränsande hypokalcemi som iakttagits i djurförsök. Katarakt och linsgrumlingar har observerats vid toxicitets- och karcinogenicitetsstudier med upprepade dosering på gnagare men inte på hundar och apor eller vid kliniska studier där bildandet av katarakt kontrollerats. Det är känt att katarakt uppträder hos gnagare som en följd av hypokalcemi.

I *in vitro*-studier var IC50-värdena för serotonintransportör och K<sub>ATP</sub>-kanaler 7 respektive 12 gånger högre än EC50-värdet för den kalciumavkännande receptorn vid likadana försöksbetingelser. Den kliniska relevansen är okänd, men möjligheten att cinacalcet påverkar dessa sekundära mål kan inte helt uteslutas.

I toxicitetsstudier på unghundar observerades tremor sekundär till minskat serumkalcium, kräkningar, minskad kroppsvikt och minskad kroppsviktsökning, minskad massa av röda blodkroppar, mindre sänkningar i skelettdensitometriparametrar, reversibel vidgning av rörbenens tillväxtplattor samt histologiska lymfoida förändringar (begränsade till brösthålan och som tillskrivs kroniska kräkningar). Samtliga effekter observerades vid systemisk exponering, på AUC-basis, som ungefär motsvarar exponering hos patienter som får den maximala dosen mot sekundär HPT.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Pregelatiniserad stärkelse (majs),  
mikrokristallin cellulosa,  
krospovidon (typ B),  
magnesiumstearat,  
kolloidal vattenfri kiseldioxid.

#### Tablettdragering

Polyvinylalkohol,  
titandioxid (E 171),  
makrogol 3350,  
talk,  
gul järnoxid (E 172),  
indigokarmin aluminiumlack (E 132).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### *Blister:*

PVC/ACLAR/PVC-aluminiumblister innehållande 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1  
tabletter per kartong.

PVC/ACLAR/PVdC/PVC-aluminiumblister innehållande 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98,  
98x1 tabletter per kartong.

#### *Burkar:*



Vit burk av HDPE (High Density Polyethylene) med barnskyddande skruvlock av polypropen med säkerhetsförsegling.

Vit burk av HDPE (High Density Polyethylene) innehållande en vit HDPE kiselgel torkmedelsbehållare med barnskyddande skruvlock av polypropen med säkerhetsförsegling.

Varje burk innehåller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
D-89079 Ulm  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Cinacalcet ratiopharm 30 mg: 32810

Cinacalcet ratiopharm 60 mg: 32811

Cinacalcet ratiopharm 90 mg: 32812

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2.2.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 15.12.2020

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.2.2021