

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 fosfaattinsitoja 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 hoitosuosituksen 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) määrittämistä 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-määrittäminen voi perustua joko intaktin PTH:n tai bioaktin PTH:n mittaukseen. Cinacalcet ratiopharm ei muuta intaktin ja bioaktin 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:

Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita	Suosituks
< 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 fosfaatinsojia tai D-vitamiinivalmisteita 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 Cinacalcet 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 ≥ 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 annostaspjia 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. Cinacalcet 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
≥ 25 - < 36	5	5, 10, 15, 30 ja 60
≥ 36 - < 50		5, 10, 15, 30, 60 ja 90
≥ 50 - < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 ja 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 ja 180

Annoksen säätäminen PTH-arvojen perusteella

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

Annos on säädettävä iPTH-arvojen perusteella seuraavasti:

- Jos iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Cinacalcet ratiopharm –annos lasketaan seuraavaan pienempään annokseen.
- Jos iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Cinacalcet ratiopharm –hoito keskeytetään, ja kun iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l), Cinacalcet ratiopharm aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos Cinacalcet 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 Cinacalcet 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 ≥ 3 - < 18-vuotiaille lapsipotilaille

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

Cinacalce ratiopharm -valmisteen suositeltu aloitusannos aikuisille on 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Cinacalce 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 määrittävä 1 viikon kuluessa Cinacalce ratiopharm -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava 2–3 kuukauden välein, kun ylläpitoannos on määritetty. Kun Cinacalce ratiopharm -annos on titrattu enimmäisannokseen, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti. Cinacalce 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 kammioperäisille rytmihäiriöille. QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä 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 ≥ 3 -vuotiailla 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 sinakalseettihoiton aikana. Sinakalseettihoitoa ei saa aloittaa eikä annosta saa suurentaa, jos hoitomyyntyvyyden epäillään olevan huono.

Ennen sinakalseettihoiton 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

Cinacalcet 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).

Cinacalcet 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 määrityksessä. Jos Cinacalcet ratiopharm -hoitoa saavien potilaiden PTH-arvo laskee suositellun tavoitealueen alapuolelle, Cinacalcet 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 Cinacalcet 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, ritonaviiri) 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 kanien 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, erittyykö 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

Lumekontrolloiduista 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 lumekontrolloiduissa 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 valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Elinjärjestelmä (MedDRA:n termein)	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	Ylähengitystieinfektiot 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 turvallisuuseurannassa 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 munuaistautia 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 hättätapahtumana 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
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 lääkeaineet
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 = 1136). 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 fosfaatinsitojia. 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 ≤ 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 ≥ 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 fosfaasi, 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 hyperparatyreosi ja dialyysihoitoa vaativa krooninen munuaistauti. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista tavoitettaan eli kokonaiskuolleisuuden tai sydän- ja verisuonitapahtumien (joihin kuuluivat sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabiili 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 hyperparatyreosin 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 lumevalmistettä ($n = 21$). Tutkimukseen kuului 24 viikon annoksenmääritysjakso ja sen jälkeen 6 viikon tehonarviointivaihe 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 ≥ 30 % lähtötasosta tehonarviointivaiheen aikana, viikoilla 25-30), oli sinakalseettiryhmässä 55 % ja lumeryhmässä 19,0 % ($p = 0,02$). Seerumin kalsiumpitoisuuksien keskiarvot olivat tehonarviointivaiheen 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 saaneessa ryhmässä 946 (635) pg/ml ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 1 228 (732) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa 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 ≥ 30 % lähtötasosta tehonarviointijakson aikana 22 prosentilla potilaista sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä ja 32 prosentilla potilaista pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa 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 korjattua 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 ≥ 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 ≥ 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. Merkitsevästi 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 merkitsevästi suuremmalla osalla sinakalseettia (84,8 %) kuin lumevalmistetta (5,9 %) saaneista potilaista seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvo laski lähtötasosta ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen sinakalseettiannoksen jälkeen. Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään 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 kumulointuminen on vähäistä. Sinakalseetin farmakokinetiikka 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 verenkierrossa 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 eläinkoemalleissa 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 IC₅₀-arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja K_{ATP}-kanavien IC₅₀-arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia aistivan reseptorin EC₅₀-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 käytettävää enimmäisannosta saavien potilaiden altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Esigelatinoitu (maissi)tärkkelys,
mikrokiteinen selluloosa,
krospovidoni (tyyppi B),
magnesiumstearaatti,
kolloidinen, vedetön piidioksidi.

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi,
titaanidioksidi (E 171),
makrogoli 3350,
talkki,
keltainen rautaoksidi (E 172),
indigokarmiinalumiinilakka (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 pakkauskoot

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

26.6.2020