

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cinacalcet Aristo 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet Aristo 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet Aristo 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sinakalseettihydrokloridia määrän, joka vastaa 30 mg:aa, 60 mg:aa tai 90 mg:aa sinakalseettia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Cinacalcet Aristo 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää noin 2 mg laktoosia.

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää noin 0,05 mg natriumia.

Cinacalcet Aristo 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 60 mg:n tabletti sisältää noin 5 mg laktoosia.

Yksi 60 mg:n tabletti sisältää noin 0,1 mg natriumia.

Cinacalcet Aristo 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 90 mg:n tabletti sisältää noin 7 mg laktoosia.

Yksi 90 mg:n tabletti sisältää noin 0,2 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Cinacalcet Aristo 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”30”. Tabletin pituus on noin 10,0 mm ja leveys noin 6,3 mm.

Cinacalcet Aristo 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”60”. Tabletin pituus on noin 12,5 mm ja leveys noin 7,9 mm.

Cinacalcet Aristo 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”90”. Tabletin pituus on noin 14,3 mm ja leveys noin 9,0 mm.

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).

Cinacalce Aristo -valmistetta voidaan käyttää osana kokonaishoitoa, johon tarpeen mukaan sisältyy fosfaatinsitoja ja/tai D-vitamiinivalmisteita (ks. kohta 5.1).

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi aikuisilla

Hyperkalsemian vähentämiseen aikuisille potilaille, joilla on:

- lisäkilpirauhasen syöpä
- primaarinen hyperparatyreoosi ja joilla 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. Cinacalce Aristo -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 Cinacalce Aristo -annoksesta. Tämänhetkisiin hoitosuosituksiin olisi perehdyttävä.

PTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Cinacalce Aristo -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Ylläpito-hoidon aikana PTH on tarkistettava noin 1–3 kuukauden välein. PTH-määritys voi perustua joko intaktin PTH:n tai biointaktin PTH:n mittaukseen. Cinacalce Aristo 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 Cinacalce Aristo -annoksen antamista (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 Cinacalce Aristo -hoidon aloittamisesta tai annostuksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Jos korjattu seerumin kalsiumarvo 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	Suositukset
< 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 fosfaatinsitoja 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	Cinacalce Aristo -annosta pienennetään tai hoito keskeytetään.

$\leq 7,5$ mg/dl (1,9 mmol/l) tai hypokalsemian oireet jatkuvat eikä D-vitamiiniannosta voida suurentaa	Cinacalct Aristo -hoito keskeytetään, kunnes seerumin kalsiumarvo on noussut tasolle 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ja/tai hypokalsemian oireet ovat hävinneet. Cinacalct Aristo -hoito aloitetaan uudelleen käyttäen seuraavaa pienempää annosta.
---	---

Pediatriset potilaat

Korjatun seerumin kalsiumarvon on oltava ikäspesifisen viitealueen ylemmällä alueella tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen Cinacalct Aristo -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. Cinacalct Aristo -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
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 ja 180

Annoksen säätäminen PTH-arvojen perusteella

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

Annosta on säädettävä iPTH-arvojen perusteella seuraavasti:

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

Annoksen säätäminen seerumin kalsiumarvojen perusteella

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Cinacalct Aristo -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, annosta on säädettävä asianmukaisesti taulukossa 2 kuvattuja vaiheita noudattaen:

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

Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita	Suosituks
---	-----------

<p>Korjattu seerumin kalsium on iänmukaisen viitealueen alarajalla tai sen alapuolella <u>tai</u> jos esiintyy hypokalsemian oireita, kalsiumarvosta riippumatta.</p>	<p>Cinacalset Aristo -hoito lopetetaan.* Annetaan kalsiumvalmisteita, kalsiumia sisältäviä fosfaatinsojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita kliinisen tarpeen mukaan.</p>
<p>Seerumin korjattu kokonaiskalsiumarvo on iänmukaisen viitealueen alarajan yläpuolella <u>ja</u> hypokalsemian oireet ovat hävinneet.</p>	<p>Aloitetaan hoito uudelleen seuraavalla pienemmällä annoksella. Jos Cinacalset Aristo -hoito on ollut 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).</p>

* Jos hoito on lopetettu, korjattu seerumin kalsium on määritettävä 5–7 vuorokauden kuluessa.

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

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

Cinacalset Aristo -valmisteen suositeltu aloitusannos aikuisille on 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Cinacalset Aristo -annos titrataan 2–4 viikon välein seuraavaa järjestystä noudattaen: 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 Cinacalset Aristo -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava 2–3 kuukauden välein, kun ylläpitoannos on määritetty. Kun Cinacalset Aristo -annostus on titrattu enimmäisannokseen, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti. Cinacalset Aristo -hoidon lopettamista on harkittava, ellei seerumin kalsiumarvon lasku pysy kliinisesti merkittävällä tasolla (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Cinacalset Aristo -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten lisäkilpirauhasen syövän ja primaarisen hyperparatyreoosin hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannoksen säätö ei ole tarpeen. Cinacalset Aristo -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.

Cinacalset Aristo 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).

Sinakalseettia on saatavana myös lapsipotilaille tarkoitettuina rakeina. Lapsille, jotka tarvitsevat pienempiä kuin 30 mg:n annoksia tai jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on annettava sinakalseettirakeita.

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

Cinacalcet Aristo -hoitoa saaneilla aikuis- ja lapsipotilailla on raportoitu hypokalsemiaan liittyneitä hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita häiritäviä tapahtumia. Hypokalsemian oireita voivat olla parestesiat, lihaskipu, lihaskrampit, tetania ja kouristukset. Seerumin kalsiumpitoisuuden pieneminen 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 Aristo -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

Aikuiset

Cinacalcet Aristo -hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan seerumin (albumiinikorjattu) kalsiumpitoisuus on viitealueen alapuolella.

Kun Cinacalcet Aristo -valmistetta 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

Cinacalcet Aristo -hoitoa 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 hoitomyöntyvyyttä on seurattava tarkoin sinakalseettihoitoa aikana. Sinakalseettihoitoa ei saa aloittaa eikä annosta saa suurentaa, jos hoitomyöntyvyyden epäillään olevan huono.

Ennen sinakalseettihoitoa 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 kalsium $< 8,4$ mg/dl (2,1 mmol/l)) vaara kuin niillä, jotka ovat dialyysihoidossa, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumin lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

Kouristuskohtaukset

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

Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista on raportoitu potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten syy-yhteyttä sinakalseettiin ei voitu täysin sulkea

pois, ja ne voivat liittyä seerumin kalsiumpitoisuuden pienemiseen (ks. kohta 4.8).

Yhteiskäyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Cinacalcet Aristo -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 Aristo -hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkasetidiä. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan hypokalsemiaan.

Yleiset

Potilaalle saattaa kehittyä adynaaminen luutauti, jos PTH-pitoisuus on jatkuvasti pienempi kuin noin 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan verrattuna intaktin PTH:n määrittämisessä. Jos sinakalseettihoitoa saavien potilaiden PTH-arvo laskee suositellun tavoitealueen alapuolelle, Cinacalcet Aristo -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 Aristo -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa ja hoitoa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta

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

Muiden lääkkeiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymin välityksellä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa) sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Cinacalcet Aristo -annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Cinacalcet Aristo -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).

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. fluvoksamiini,

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 (1500 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

Sevelameeri: Sevelameerin (2400 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

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

Sinakalseetin vaikutus muihin lääkkeisiin

Sytokromi P450 2D6 -entsyymien (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet: Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, jos Cinacalcet Aristo -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 masennuslääkkeen desipramiinin pitoisuus suureni merkittävästi, 3,6-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli 3,0–4,4) nopeilla CYP2D6-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 (protrombiiniajan ja hyytymistekijä VII:n perusteella mitattuna).

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

Midatsolaami: Sinakalseetin (90 mg) samanaikainen käyttö suun kautta annetun CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatin 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 mukaan luettuina.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja sinakalseetin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria vaikutuksia tiineyteen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Tiineiden rottien ja kaniinien tutkimuksissa ei havaittu alkio-/sikiötoksisuutta, lukuun ottamatta rotilla havaittua sikiöiden painon laskua annostasoilla, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoille (ks. kohta 5.3). Cinacalcet Aristo -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 Aristo -hoito on lopetettava.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sinakalseettihoitoa saavilla potilailla on raportoitu huimausta ja kouristuskohtauksia, jotka voivat vaikuttaa huomattavasti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

a) Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Sekundaarinen hyperparatyreoosi, lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi
Lumekontrolloidusta tutkimuksista ja yhden hoitohaaran tutkimuksista saatujen tietojen perusteella sinakalseettia saaneiden potilaiden yleisimmän raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu. Pahoinvointi ja oksentelu olivat useimmilla potilailla lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä. Pääasialliset hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu.

b) Haittavaikutustaulukko

Alla luetellaan lumekontrolloidussa tutkimuksissa ja yhden hoitohaaran tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden sinakalseettihoitoon arvioitiin näytön perusteella olevan vähintään mahdollinen. Luokituksessa noudatetaan 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 ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutusten ilmaantuvuus kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Ilmaantuvuus	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Yleinen*	Yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Yleinen	Kouristuskohtaukset† Heitehuimaus Parestesiat Päänsärky
Sydän	Tuntematon*	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen† QT-ajan piteneminen ja kammioperäiset rytmihäiriöt hypokalsemian seurauksena†
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Ylähengitysteiden infektio Hengenahdistus Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu
	Yleinen	Dyspepsia Ripuli Vatsakipu Ylävatsakipu Ummetus
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu Lihaskouristukset Selkäkipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus
Tutkimukset	Yleinen	Hypokalsemia† Hyperkalemia Pientynyt testosteronipitoisuus†

†ks. kohta 4.4

*ks. kohta c

c) Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyysoireet

Sinakalseetin markkinoille tulon jälkeen on havaittu yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa ja nokkosihottumaa. Yksittäisten suositeltujen termien, 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 sinakalseetillä saaneilla potilailla, joiden sydämen toiminta on 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).

d) 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 sinakalseetia 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).

Cinacalcet Aristo -valmistetta 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. Terveydenhuollon 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. Kliinisessä tutkimuksessa dialyysihoidossa olevalle lapsipotilaalle annettiin vuorokausiannoksena 3,9 mg/kg, joka aiheutti potilaalle lievää mahakipua, pahoinvointia ja oksentelua.

Cinacalcet Aristo -valmisteen yliannos voi johtaa hypokalsemiaan. Yliannostapauksissa on seurattava hypokalsemiaan viittaavia oireita ja löydöksiä, ja 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 lääkkeaineet. ATC-koodi: H05BX01.

Vaikutusmekanismi

Lisäkilpirauhasen pinnalla oleva kalsiumia aistiva reseptori on 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 merkittävästi sinakalseettia saaneilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin 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 fosfataasi, N-telopeptidi, luun vaihdunta ja luufibroosi) ei-merkittävä 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 Therapy to Lower CardioVascular Events) oli satunnaistettu kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa sinakalseetin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin verrattiin lumevalmisteseen. Tutkimuksessa oli mukana 3883 potilasta, joilla oli sekundaarinen hyperparatyreoosi ja dialyysihoidoa 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 joko 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. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmässä 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 keskiarvon lasku ≥ 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 saaneessa ryhmässä 946 (635) pg/ml ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 1228 (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 vuorokausiannosten keskiarvo oli 0,55 mg/kg/vrk. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaansa (plasman iPTH-arvojen keskiarvon lasku ≥ 30 % lähtötasosta tehonarvointivaiheen aikana, viikoilla 17–20). Plasman iPTH-arvojen keskiarvo laski ≥ 30 % lähtötasosta tehonarvointijakson 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 lääkkeitä, 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. Intaktin PTH:n pitoisuudet laskivat ≥ 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 kalsiumin 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 kalsium 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen Cinacalcet Aristo -annoksen jälkeen. Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos Cinacalcet Aristo otetaan ruoan kanssa, sinakalseetin 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 1000 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 tutkittaville 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 farmakokinetiikassa 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 farmakokinetiikkaan. 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 on normaali. Sinakalseetin puoliintumisaajan 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.

Pediatriset potilaat: Sinakalseetin farmakokinetiikkaa tutkittiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysihoidossa olevilla 3–17-vuotiailla lapsipotilailla. Kun sinakalseettia annettiin suun kautta kerta-annoksena ja toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa, plasman sinakalseettipitoisuudet (annoksen ja painon mukaan normalisoidut C_{\max} -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 kaniineille 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, kun altistus oli 4-kertainen verrattuna ihmisille suositeltuun annokseen 180 mg/vrk (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 hypokalsemiamia. Sinakalseetin on havaittu läpäisevän kaniinien istukan.

Sinakalseetilla ei ole havaittu genotoksisuuteen tai karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia. Toksisuustutkimuksiin perustuvat turvallisuusmarginaalit ovat pieniä eläinkoemalleissa havaitun annosta rajoittavan hypokalsemian vuoksi. Jyrsijöillä esiintyi kaihia ja mykiönsamentumaa toistuvien annosten toksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, mutta vastaavaa vaikutusta ei havaittu koirilla eikä apinoilla eikä myöskään kliinisissä tutkimuksissa, joissa kaihin 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, painon laskua ja painonnousun hidastumista, punasolumassan vähenemistä, luuntiheysmittauksen tulosten vähäistä heikkenemistä, korjautuvaa pitkien luiden kasvulevyyden laajenemista ja histologiassa lymfoidisia muutoksia (rajoittuivat 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

Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Krospovidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E 171)
Triasetiini
Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Cinacalcet Aristo on saatavana 30 mg:n, 60 mg:n tai 90 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkausissa. Yhdessä pakkauksessa on 28, 30 tai 84 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

30 mg: 36033
60 mg: 36034
90 mg: 36035

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31-07-2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18-10-2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cinacalcet Aristo 30 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet Aristo 60 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet Aristo 90 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMENSÄTTNING

Varje filmdragerade tablett innehåller cinacalcethydroklorid ekvivalent med 30 mg, 60 mg eller 90 mg cinacalcet (som cinacalcethydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

Cinacalcet Aristo 30 mg filmdragerade tabletter

Varje 30 mg tablett innehåller ungefär 2 mg laktos.

Varje 30 mg tablett innehåller ungefär 0,05 mg natrium.

Cinacalcet Aristo 60 mg filmdragerade tabletter

Varje 60 mg tablett innehåller ungefär 5 mg laktos.

Varje 60 mg tablett innehåller ungefär 0,1 mg natrium.

Cinacalcet Aristo 90 mg filmdragerade tabletter

Varje 90 mg tablett innehåller ungefär 7 mg laktos.

Varje 90 mg tablett innehåller ungefär 0,2 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Cinacalcet Aristo 30 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, ovala filmdragerade tabletter präglade med '30' på ena sidan, cirka 10,0 mm bred och cirka 6,3 mm lång.

Cinacalcet Aristo 60 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, ovala filmdragerade tabletter präglade med '60' på ena sidan, cirka 12,5 mm bred och cirka 7,9 mm lång.

Cinacalcet Aristo 90 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, ovala filmdragerade tabletter präglade med '90' på ena sidan, cirka 14,3 mm bred och cirka 9,0 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna

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

Pediatrik population

Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (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 Aristo kan ingå i en behandlingsregim som inkluderar fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler, enligt patientens behov (se avsnitt 5.1).

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism 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 Aristo bör upptitreras med 2 till 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 Aristo. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1 till 4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet Aristo 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 Aristo 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 Aristo dosen administreras (se avsnitt 4.4).

Normalområdet för serumkalcium kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium.

Vid dostitrering bör serumkalciumnivån kontrolleras regelbundet samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Cinacalcet Aristo dosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras cirka 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:

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
<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 Aristo 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 Aristo 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 Aristo.
--	--

Pediatriisk population

Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det åldersspecifierade referensområdet innan den första dosen Cinacalcet Aristo 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 ≥ 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: Cinacalcet Aristo daglig dos hos pediatriiska 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
≥ 25 till < 36	5	5, 10, 15, 30 och 60
≥ 36 till < 50		5, 10, 15, 30, 60 och 90
≥ 50 till < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 och 120
≥ 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 Aristo och iPTH bör mätas 1 till 4 veckor efter påbörjad behandling med eller efter dosjustering av Cinacalcet Aristo.

Dosen ska justeras baserat på iPTH i enlighet med följande:

- Om iPTH är < 150 pg/mL (15,9 pmol/L) och ≥ 100 pg/mL (10,6 pmol/L) ska dosen av Cinacalcet Aristo sänkas till nästa lägre dosnivå.
- Om iPTH < 100 pg/mL (10,6 pmol/L) ska behandlingen med Cinacalcet Aristo 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 Aristo återupptas vid rekommenderad startdos.

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån

Serumkalcium bör mätas inom 1 vecka efter påbörjad behandling med Cinacalcet Aristo samt efter dosjustering av Cinacalcet Aristo.

När underhållsdosen har fastställts rekommenderas kontroll av serumkalciumnivån varje vecka. Serumkalciumnivån hos pediatriiska 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 pediatriiska patienter ≥ 3 till < 18 år

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Dosrekommendationer
---	---------------------

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

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

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

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism

Vuxna och äldre (> 65 years)

Rekommenderad startdos Cinacalcet Aristo till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Cinacalcet Aristo dosen bör vid behov upptitreras stegvis med 2 till 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 fyra gånger dagligen.

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Cinacalcet Aristo för barn för behandling av paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen förändring av startdosen. Cinacalcet Aristo 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

För oral användning.

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

Det rekommenderas att Cinacalcet Aristo 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).

Cinacalcet finns också som granulat för användning till barn. Barn som erfordrar lägre doser än 30 mg eller som inte kan svälja tabletter ska behandlas med cinacalcet-granulat.

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

Serumkalций

Livshotande händelser och dödsfall associerade med hypokalcemi har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med Cinacalcet Aristo. 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 arytm sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytm 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). Serumkalций ska mätas inom 1 vecka efter behandlingsstart eller dosjustering av Cinacalcet Aristo.

Vuxna

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

Hos dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och samtidig administrering med Cinacalcet Aristo hade cirka 30% av patienterna minst ett serumkalцийvärde som understeg 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L).

Pediatrik population

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

Kontrollera serumkalцийnivåerna (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 serumkalцийkontroller, 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 (serumkalцийnivåer $< 8,4$ mg/dL (2,1 mmol/L)) jämfört med dialysbehandlade patienter som får cinacalcet, vilket kan bero på lägre kalciumnivåer vid baselinjen och/eller kvarstående njurfunktion.

Krampanfall

Fall av krampanfall har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt 4.8). Betydande sänkningar av serumkalцийvärdet sänker tröskelnivån för krampanfall. Serumkalцийnivån ska därför övervakas noga hos patienter som får Cinacalcet Aristo, 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 Aristo 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 Aristo ska inte ges etelkalcetid. Samtidig administrering kan leda till grav hypokalcemi.

Allmänt

Om PTH-nivån kontinuerligt undertrycks till nivåer under cirka 1,5 gånger 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 bör doseringen av Cinacalcet Aristo 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 cinacalcet behandlade 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 Aristo användas med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noga övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: Galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som sänker serumkalciumvärdet

Samtidig administrering av andra läkemedel som sänker serumkalciumnivån och cinacalcet kan leda till ökad risk för hypokalcemi (se avsnitt 4.4). Patienter som får Cinacalcet Aristo 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 Aristo dosen kan behöva justeras om en patient som står på Cinacalcet Aristo påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

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 Aristo 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: Multipla 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 Aristo 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 Aristo.

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

Yrsel och krampanfall, som kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, har rapporterats hos patienter som använder cinacalcet (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

a) *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

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.

b) *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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$).

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

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	Incidens	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 Buksmärta Buksmärta – övre förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi Muskelspasm Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi† Hyperkalemi Sänkta testosteronnivåer †

†se avsnitt 4.4

*se avsnitt c

c) Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

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

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

Efter marknadsföring av cinacalcet har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinacalcetbehandlade 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 cinacalcet. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

d) Pediatrik population

Säkerheten av Cinacalcet Aristo 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) 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 Aristo 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 godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet till _____

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Läkemedelsbiverkningsregistret

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 magsmärt, illamående och kräkningar.

Överdoser av Cinacalcet Aristo kan leda till hypokalcemi. I händelse av överdosering 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 överdosering.

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. Cinakalcet 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 cinakalcetkoncentrationen.

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 baselinjen var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baselinjen i de 3 studierna var 733 och 683 pg/mL (77,8 och 72,4 pmol/L) i cinakalcet- respektive placebogrupporna. Vid studiens början behandlades 66% av patienterna med vitamin D-steroler och >90% med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalcium-fosformedlet (Ca x P), kalcium- och fosfornivån iaktogs hos cinakalcetbehandlade 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 cinakalcetbehandlade patienterna, jämfört med 4%, 7% respektive 6% av de placebobehandlade patienterna. Hos cirka 60% av de cinakalcetbehandlade patienterna erhöles en nedgång i iPTH-nivån på \geq 30%. Denna effekt var jämförbar över hela det spektrum av iPTH-värden som förelåg vid baselinjen. 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 cinakalcet sågs en minskning av iPTH och Ca x P, kalcium- och fosfornivån oavsett iPTH och Ca x P vid baselinjen, 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 cinakalcetgruppen än i kontrollgruppen.

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom (CKD) och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinakalcet 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 cinakalcet löper ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinakalcet. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baselinjen och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EValuation Of Cinakalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinakalcet 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 baselinjen 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) iPTH-koncentrationen vid baslinjen var 757,1 (440,1) pg/mL för cinacalcetgruppen och 795,8 (537,9) pg/mL för placebogruppen. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dL för cinacalcetgruppen och 9,9 (0,6) mg/dL för placebogruppen. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinacalcet 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 cinacalcetgruppen och 19,0% i placebogruppen ($p = 0,02$). Den genomsnittliga serumkalciumnivån under effektutvärderingsfasen var inom normalområdet för gruppen som behandlades med cinacalcet. Studien avslutades i förtid på grund av ett dödsfall relaterat till svår hypokalcemi i cinacalcetgruppen (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 cinacalcet 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 cinacalcet 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 cinacalcet plus standardbehandling och 9,8 (0,6) mg/dL för gruppen som fick enbart standardbehandling. 25 patienter fick minst en dos cinacalcet och den genomsnittliga högsta dygnsdosen cinacalcet 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 cinacalcet 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 cinacalcet var 0,20 mg/kg. Majoriteten av patienterna (89%) använde vitamin D-steroler vid baslinjen.

Sjutton patienter fick minst en dos cinacalcet 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. iPTH-koncentrationerna från baslinjen var reducerade med $\geq 30\%$ hos 71% (12 av 17) av patienterna i studien.

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

I en studie behandlades 46 vuxna patienter (29 med paratyreoideakarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidektomi) med cinacalcet 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 cinacalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på ≥ 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 ≥ 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. Cinacalcet sattes in vid en dos på 30 mg två gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korrigerade kalciumkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre procentandel av de cinacalcetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum $\leq 10,3$ mg/dL (2,57 mmol/L) och en minskning från baselinjen på ≥ 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 Cinacalcet Aristo uppnås en maximal plasmakoncentration av cinacalcet efter cirka 2 till 6 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för cinacalcet hos fastande patienter har uppskattats vara cirka 20–25%, baserat på jämförelser mellan studier. Intag av Cinacalcet Aristo i samband med måltid ökar biotillgängligheten för cinacalcet med cirka 50–80%. Ökningen i plasmakoncentrationen av cinacalcet är likartad, oberoende av måltidens fetthalt. Vid doser över 200 mg mätades absorptionen, troligen på grund av låg löslighet.

Distribution

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

Efter absorption sjunker cinacalcetkoncentrationen 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 cinacalcet förändras inte över tid.

Metabolism

Cinacalcet 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 cinacalcet 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 cinacalcet 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_{\max} för cinacalcet ökar i princip linjärt med dosen inom doseringsområdet 30 till 180 mg en gång dagligen.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Inom kort efter dosering börjar PTH sjunka till ett nadir vid cirka 2 till 6 timmar efter dosering, vilket motsvarar C_{\max} för cinacalcet. Därefter börjar cinacalcetnivån 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 cinacalcet mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

Äldre: Det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinacalcet.

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

Leverinsufficiens: Lindrig leverinsufficiens hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinacalcet. Jämfört med hos personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinacalcet cirka 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och cirka 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinacalcet förlängs med 33% och 70% hos patienter med måttlig, respektive grav leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinacalcet 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 cinacalcet kan vara lägre hos kvinnor än män. Eftersom dosen titreras för varje patient är ingen ytterligare könsbaserad dosjustering nödvändig.

Pediatrik population: Farmakokinetiken för cinacalcet har studerats hos pediatrika patienter (3 till 17 år) med ESRD i dialysbehandling. Efter en enkeldos och upprepade orala doser en gång dagligen av cinacalcet, var plasmakoncentrationerna av cinacalcet (värden för C_{max} 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 cinacalcets farmakokinetik.

Rökning: Clearance av cinacalcet 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 cinacalcet förändras och dosjustering vara nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Cinacalcet 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 upprepad 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 IC_{50} -värdena för serotonintransportör och K_{ATP} -kanaler 7 respektive 12 gånger högre än EC_{50} -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 kroppsviktökning, 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)

Krospovidon

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Natriumstearylfumarat

Tablettdragering:

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E 171)

Triacetin

Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cinacalcet Aristo tillhandahålls i PVC/PVDC/Aluminiumblister med 30 mg, 60 mg eller 90 mg filmdragerade tabletter. Varje blisterförpackning innehåller antingen 28, 30 eller 84 tabletter i en kartong.

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

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8-10

13435 Berlin

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 36033

60 mg: 36034

90 mg: 36035

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

31-07-2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18-10-2019