

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cinacalcet Orion 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Cinacalcet Orion 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Cinacalcet Orion 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cinacalcet Orion 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää sinakalseettihydrokloridia määrän, joka vastaa 30 mg:aa sinakalseettia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 3 mg.

Cinacalcet Orion 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää sinakalseettihydrokloridia määrän, joka vastaa 60 mg:aa sinakalseettia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 6 mg.

Cinacalcet Orion 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää sinakalseettihydrokloridia määrän, joka vastaa 90 mg:aa sinakalseettia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 9 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Cinacalcet Orion 30 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Vaaleanvihreä, soikea (noin 9,9 mm pitkä ja 6,2 mm leveä), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella kaiverrus ”CN” ja toisella puolella ”30”.

Cinacalcet Orion 60 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Vaaleanvihreä, soikea (noin 12,4 mm pitkä ja 7,8 mm leveä), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja sen molemmin puolin kaiverrukset ”C” ja ”N” ja toisella puolella kaiverrus ”60”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Cinacalcet Orion 90 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Vaaleanvihreä, soikea (noin 14,2 mm pitkä ja 8,9 mm leveä), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja sen molemmin puolin kaiverrukset ”C” and ”N” ja toisella puolella kaiverrus ”90”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset*

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

##### *Pediatriset potilaat*

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

Cinacalcet Orion -valmistetta voidaan käyttää osana kokonaishoitoa, johon tarpeen mukaan sisältyy fosfaatinsitojia 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 (asiaankuuluvien hoitosuosituksen mukaan) mutta poistoleikkaus ei ole kliinisesti tarkoituksenmukainen tai se on vasta-aiheinen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

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

Aikuisten suositeltu aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Cinacalcet Orion -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 Orion -annoksesta. Tämänhetkisiin hoitosuosituksiin olisi perehdyttävä.

PTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Cinacalcet Orion -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 biointaktin PTH:n mittaukseen. Cinacalcet Orion ei muuta intaktin ja biointaktin PTH:n välistä suhdetta.

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

Korjattu seerumin kalsiumarvo on määritettävä ja sitä on seurattava. Sen on oltava viitealueen alarajalla tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen Cinacalcet Orion -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 Cinacalcet Orion -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:

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

#### *Pediatriset potilaat*

Korjatun seerumin kalsiumarvon on oltava ikäspesifisen viitealueen ylemmällä alueella tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen sinakalseettiannoksen 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). Sinakalseettia voi olla saatavilla rakeina pediatriseen käyttöön. Lapsille, jotka tarvitsevat pienempiä kuin 30 mg:n annoksia tai jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on annettava sinakalseettia rakeina.

Annosta voidaan suurentaa iPTH:n halutun tavoitetasoon 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 kokonaisvuorokausiannokseen.

#### **Taulukko 1. Sinakalseetin vuorokausiannos lapsipotilaille**

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

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

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

Annosta on säädettävä iPTH-arvojen perusteella seuraavasti:

- jos iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja  $\geq$  100 pg/ml (10,6 pmol/l), sinakalseettiannos lasketaan seuraavaan pienempään annokseen
- Jos iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), sinakalseettihoito keskeytetään, ja kun iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l), sinakalseettihoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos sinakalseettihoito 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 sinakalseettihoidon 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**

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

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

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

#### Siirtyminen etelkasetidihoidosta Cinacalcet Orion -hoitoon

Etelkasetidin vaihtamista sinakalseettihoitoon ja lääkityskatkon riittävää pituutta ei ole tutkittu potilailla. Cinacalcet Orion -hoitoa ei saa aloittaa potilaille, ennen kuin etelkasetidihoidon lopettamisen jälkeen on tehty vähintään kolme hemodialyysia. Tässä vaiheessa on mitattava seerumin kalsium. Varmista ennen Cinacalcet Orion -valmisteen käytön aloittamista, että seerumin kalsiumpitoisuus on viitealueella (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

#### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

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

Cinacalcet Orion -valmisteen suositeltu aloitusannos aikuisille on 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Cinacalcet Orion -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 Cinacalcet Orion -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava 2–3 kuukauden välein, kun ylläpitoannos on määritetty. Kun Cinacalcet Orion -annostus on titrattu enimmäisannokseen, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti. Cinacalcet Orion -hoidon lopettamista on harkittava, ellei seerumin kalsiumarvon lasku pysy kliinisesti merkittäväällä 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 Orion -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.

Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.

Cinacalcet Orion 30 mg kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, murskata eikä jakaa.

Cinacalcet Orion 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 annettava sinakalseettia rakeina.

### **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 tapahtumia ja kuolemia. 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 Orion -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

#### *Aikuiset*

Cinacalcet Orion -hoitoa 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*

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

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

Ennen sinakalseettihoidon aloittamista ja hoidon aikana on punnittava hoidon riskejä ja hyötyjä ja arvioitava potilaan kykyä noudattaa hypokalsemiariskin seuranta 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 seuranta, 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 Orion -hoitoa saavien potilaiden seerumin kalsiumpitoisuuksia on seurattava tarkoin, varsinkin jos potilaalla on aikaisemmin ollut kouristeluhäiriöitä.

#### 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 pienenemiseen (ks. kohta 4.8).

#### Yhteiskäyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Cinacalcet Orion -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 Orion -hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkalsetidiä. 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 Cinacalcet Orion

-hoitoa saavien potilaiden PTH-arvo laskee suositellun tavoitealueen alapuolelle, Cinacalce Orion- 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 jälkeen. Tämän tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa sinakalseettihoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden ja testosteronin kokonaispitoisuuden lasku ei enää lisääntynyt 3 vuoden jakson aikana. Seerumin testosteronipitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### Maksan vajaatoiminta

Sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla 2–4 kertaa suurempi kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pughin luokitus) yhteydessä, joten Cinacalce Orion -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 laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

#### Lääkevalmisteet, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta

Jos Cinacalce Orion -valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta, hypokalsemian vaara saattaa suurentua (ks. kohta 4.4). Cinacalce Orion -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. Cinacalce Orion -annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Cinacalce Orion -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. 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 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 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 Orion -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 altistus 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 (tromboplastiiniajan 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-entsyymejä.

*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 Orion -valmistetta voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

### Imetys

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

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 lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä. Pääasialliset hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu.

### b) Haittavaikutustaulukko

Alla luetellaan lumekontrolloiduissa 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 kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Yleinen*	Yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Yleinen	Kouristuskohtaukset <sup>†</sup> Heitehuimaus Parestesiat Päänsärky
Sydän	Tuntematon*	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen <sup>†</sup> QT-ajan piteneminen ja kammioeräiset rytmihäiriöt hypokalsemian seurauksena <sup>†</sup>
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Ylähengitysteiden infektiot Hengenahdistus Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu
	Yleinen	Dyspepsia Ripuli Vatsakipu Ylävatsakipu Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu Lihaskouristukset Selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Ilmaantuvuus</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Tutkimukset	Yleinen	Hypokalsemia <sup>†</sup> Hyperkalemia Pientynyt testosteronipitoisuus <sup>†</sup>

<sup>†</sup> 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 sinakalseettia 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 munuaistauteja 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, yhteensä 19:llä (24,1 %; 64,5/100 henkilövuotta) todettiin hypokalsemia haittatapahtumana vähintään kerran. Pediatrisessa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin vaikeaan hypokalsemiaan liittynyt lapsipotilaan kuolemantapaus (ks. kohta 4.4).

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

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

Sinakalseetin yliannos voi johtaa hypokalseemiaan. Yliannostapauksissa on seurattava hypokalseemiaan 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, muut lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkkeineet, ATC-koodi: H05BX01

#### Vaikutusmekanismi

Lisäkilpirauhasen pääsolun pinnalla oleva kalsiumia aistiva reseptori on tärkein PTH:n eritystä 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 pieneminen.

PTH:n väheneminen on sidoksissa sinakalseetin pitoisuuteen.

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

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset*

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

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

PTH-pitoisuuden pienemiseen liittyy luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden (luuspesifinen alkalinen fosfataasi, N-telopeptidi, luun vaihdunta ja luufibroosi) ei-merkitsevä lasku. Kuusi 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 kokonaiskuolleisuuden (kaikki kuolinsyyt) ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskin pienemiseen 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  $\geq 30$  % lähtötasosta tehonarvointivaiheen aikana, viikoilla 25–30), oli sinakalseettiryhmässä 55 % ja lumeryhmässä 19,0 % ( $p = 0,02$ ). Seerumin kalsiumpitoisuuksien keskiarvot olivat tehonarvointivaiheen aikana viitealueella sinakalseettiryhmässä. Tämä tutkimus lopetettiin ennenaikaisesti vaikean hypokalsemian aiheuttaman kuolemantapauksen vuoksi sinakalseettiryhmässä (ks. kohta 4.8).

Tutkimus 2 oli avoin tutkimus, jossa 55 potilaalle (ikäjakauma 6 – < 18 vuotta; keski-ikä 13 vuotta) annettiin satunnaistetusti sinakalseettia tavanomaisen hoidon lisäksi ( $n = 27$ ) tai pelkkää tavanomaista hoitoa ( $n = 28$ ). Suurin osa potilaista (75 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa 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  $\geq 30\%$  lähtötasosta tehonarviointivaiheen aikana, viikoilla 17–20). Plasman iPTH-arvojen keskiarvo laski  $\geq 30\%$  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 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  $\geq 30\%$  lähtötasosta 71 prosentilla (12/17) tutkimukseen osallistuneista potilaista.

### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Yhdessä tutkimuksessa sinakalseettia annettiin 46 aikuiselle potilaalle (29:llä oli lisäkilpirauhasen syöpä ja 17:llä primaarinen hyperparatyreoosi ja vaikea hyperkalsemia ja lisäkilpirauhasen poisto oli epäonnistunut tai se oli vasta-aiheinen) enintään 3 vuoden ajan (lisäkilpirauhasen syöpää sairastaville potilaille keskimäärin 328 vuorokautta ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaville keskimäärin 347 vuorokautta). Sinakalseetin annostus oli vähintään 30 mg kahdesti vuorokaudessa ja enintään 90 mg neljästi vuorokaudessa. Tutkimuksen primaarinen päätetapahtuma oli seerumin kalsiumarvon lasku  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Potilailla, joilla oli lisäkilpirauhasen syöpä, seerumin 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  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

28 viikon lumevertailututkimukseen otettiin mukaan 67 primaarista hyperparatyreoosia sairastavaa aikuista potilasta, jotka täyttivät lisäkilpirauhasen poiston kriteerit seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden perusteella ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) mutta  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)) mutta joille ei voitu tehdä poistoleikkausta. Sinakalseetin aloitusannos oli 30 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja annos titrattiin tasolle, joka piti seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden viitealueella. 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  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisin sinakalseettiannoksen jälkeen. Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos sinakalseetti 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 1 000 litraa), mikä viittaa voimakkaaseen jakautumiseen. Sinakalseetti sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu vain hyvin vähäisessä määrin punasoluihin.

Imeytymisen jälkeen sinakalseettipitoisuudet pienenevät kaksivaiheisesti. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia ja loppuvaiheen puoliintumisaika 30–40 tuntia. Vakaan tilan sinakalseettipitoisuus saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä. Sinakalseetin 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 tutkittaville annettu radioaktiivisesti merkitty 75 mg:n sinakalseettiannos metaboloitui nopeasti ja suuressa määrin 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 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 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 fertiiliteettiin ei havaittu, kun altistus oli enintään 4-kertainen verrattuna ihmiselle annettavaan 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 hypokalsemiaa. 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 kaihien kehittymistä seurattiin. Hypokalsemian tiedetään aiheuttavan kaihia jyrsijöille.

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

Nuorilla koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vapinaa seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemisen yhteydessä, oksentelua, painonlaskua ja painonnousun vähenemistä, punasolumassan vähenemistä, luuntiheysmittauksen tulosten vähäistä heikkenemistä, korjautuvaa pitkien luiden kasvulevyjen laajenemista ja histologiassa lymfoidisia muutoksia (rajoittuivat rintaonteloon ja niiden katsottiin liittyvän pitkään jatkuneeseen oksenteluun). Kaikkia näitä vaikutuksia esiintyi, kun

systeminen 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 tärkkelys

Krospovidoni

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumstearyylifumaraatti

#### Tabletin päällyste (vihreä)

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Triasetiini

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

#### Tabletin päällyste (kirkas)

Hypromelloosi

Makrogolit

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpinäkyvät PVC/PVdC-alumiini-folio-läpripainopakkaukset: 14, 28, 30, 56 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**



Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

30 mg: 35770  
60 mg: 35771  
90 mg: 35772

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.1.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.9.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cinacalcet Orion 30 mg filmdragerade tabletter  
Cinacalcet Orion 60 mg filmdragerade tabletter  
Cinacalcet Orion 90 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Cinacalcet Orion 30 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller cinacalcethydroklorid motsvarande 30 mg cinacalcet.  
Hjälpämne med känd effekt: 3 mg laktosmonohydrat.

#### Cinacalcet Orion 60 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller cinacalcethydroklorid motsvarande 60 mg cinacalcet.  
Hjälpämne med känd effekt: 6 mg laktosmonohydrat.

#### Cinacalcet Orion 90 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller cinacalcethydroklorid motsvarande 90 mg cinacalcet.  
Hjälpämne med känd effekt: 9 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

#### Cinacalcet Orion 30 mg filmdragerade tabletter:

Ljusgrön, oval (cirka 9,9 mm lång och 6,2 mm bred), bikonvex filmdragerad tablett, märkt med "CN" på ena sidan och "30" på andra sidan.

#### Cinacalcet Orion 60 mg filmdragerade tabletter:

Ljusgrön, oval (cirka 12,4 mm lång och 7,8 mm bred), bikonvex filmdragerad tablett, märkt med "C" och "N" på vardera sida om brytskåran på ena sidan och "60" på andra sidan.  
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### Cinacalcet Orion 90 mg filmdragerade tabletter:

Ljusgrön, oval (cirka 14,2 mm lång och 8,9 mm bred), bikonvex filmdragerad tablett, märkt med "C" och "N" på vardera sida om brytskåran på ena sidan och "90" på andra sidan.  
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Sekundär hyperparatyreoidism

*Vuxna*

Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (HPT) hos vuxna patienter med avancerad njurinsufficiens (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 Orion 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**

### Sekundär hyperparatyreoidism

#### *Vuxna och äldre (> 65 år)*

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

PTH-värdet bör mätas 1-4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet Orion 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 Orion 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 Orion-dosen administreras (se avsnitt 4.4). Normalområdet för serumkalcium kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium.

Vid dositering bör serumkalciumnivån kontrolleras regelbundet samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Cinacalcet Orion-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:

<b>Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi</b>	<b>Rekommendationer</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller förekomst av kliniska symtom på hypokalcemi	Kalciuminnehållande fosfatbindare, vitamin D-steroler och/eller justering av kalciumkoncentrationen i dialysvätskan kan

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
	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 Orion 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 Orion 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 Orion.

### *Pediatrisk population*

Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det åldersspecifierade referensområdet innan den första dosen cinacalcet 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 ≤ 0,20 mg/kg en gång dagligen baserat på patientens torrsvikt (se tabell 1). Cinacalcet kan även finnas 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.

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

**Tabell 1: Daglig dos cinacalcet hos pediatrika patienter**

Patientens torrsvikt (kg)	Startdos (mg)	Tillgängliga sekventiella dosnivåer (mg)
10 till < 12,5	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 och 15
≥ 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 och iPTH bör mätas 1-4 veckor efter påbörjad behandling med cinacalcet samt efter dosjustering av cinacalcet.

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 sänkas till nästa lägre dosnivå
- Om iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l) ska behandlingen med cinacalcet 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 återupptas vid rekommenderad startdos.

### *Dosjustering baserad på serumkalciumnivån*

Serumkalций bör mätas inom 1 vecka efter påbörjad behandling med cinacalcet samt efter dosjustering av cinacalcet.

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

**Tabell 2: Dosjustering hos pediatriiska patienter  $\geq 3$  till  $< 18$  år**

<b>Korrigerat serumkalцийvärde eller kliniska symtom på hypokalцemi</b>	<b>Dosrekommendationer</b>
Korrigerat serumkalцийvärde är vid eller under den åldersspecifierade nedre normalgränsen <u>eller</u> om symtom på hypokalцemi uppträder, oavsett kalциumnivån.	Avsluta behandlingen med cinacalcet.*  Ge kalциumtillskott, kalциuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler såsom det är kliniskt motiverat.
Korrigerat totalserumkalций är över den åldersspecifierade nedre normalgränsen, <u>och</u> symtomen på hypokalцemi har gått tillbaka.	Återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om behandlingsuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med cinacalcet återupptas med rekommenderad startdos.  Om patient fick den lägsta dosen (1 mg/dag) före behandlingsuppehållet, ska behandlingen återupptas med samma dos (1 mg/dag).

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

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

#### Byte från etelkalцetid till Cinacalcet Orion

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

#### Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism

##### *Vuxna och äldre (> 65 år)*

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

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

##### *Pediatriisk population*

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

#### Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen förändring av startdosen. Cinacalcet Orion 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 får inte tuggas eller krossas.

Cinacalcet Orion 30 mg filmdragerade tabletter ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas eller delas.

Det rekommenderas att Cinacalcet Orion 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).

Barn som behöver lägre doser än 30 mg eller som inte kan svälja tabletter bör få cinacalcet som 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**

#### Serumkalcium

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

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

#### *Vuxna*

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

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

#### *Pediatrik population*

Cinacalcet Orion får enbart sättas in för behandling av sekundär HPT hos barn  $\geq 3$  år med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i kronisk dialysbehandling för vilka standardbehandling inte ger adekvat kontroll

av sekundär HPT, och vars serumkalcium är i den övre delen av, eller över, det ålderspecificerade referensområdet.

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

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

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

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

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

#### Krampanfall

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

#### Allmänt

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

#### Testosteronnivån

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

### Läkemedel som sänker serumkalciumvärdet

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

### Effekten av andra läkemedel på cinacalset

Cinacalset 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 cinacalsetnivån. Cinacalset Orion-dosen kan behöva justeras om en patient som står på Cinacalset Orion påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

*In vitro*-data visar att cinacalset delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinacalset var 36-38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinacalset 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 cinacalset.

*Sevelamer*: samtidig administrering av sevelamer (2 400 mg 3 gånger dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalset.

*Pantoprazol*: samtidig administrering av pantoprazol (80 mg 1 gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalset.

### Effekten av cinacalset på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalset är en potent CYP2D6-hämmare. Dosen av samtidigt administrerade läkemedel kan behöva justeras om Cinacalset Orion 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 cinacalset 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 cinacalset ökade AUC för 30 mg dextrometorfan (metaboliseras framför allt av CYP2D6) 11 gånger hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.



*Warfarin*: upprepade orala doser av cinacalcet påverkade inte warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik (genom bestämning av protrombintid och koagulationsfaktor VII).

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

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

##### 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 Orion (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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

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 <sup>†</sup> Yrsel Parestesi Huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens*	Förvärrad hjärtsvikt <sup>†</sup> QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi <sup>†</sup>
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 Muskelspasmer Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi <sup>†</sup> Hyperkalemi Sänkta testosteronnivåer <sup>†</sup>

<sup>†</sup>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 arythmi sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av cinakalcet. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

#### d) Pediatrisk population

Säkerheten av cinakalcet 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 cinakalcet i kliniska studier har totalt 19 patienter (24,1 %; 64,5 per 100 patientår) drabbats av minst en hypokalcemirelaterad biverkning. I en klinisk prövning hos en pediatrik patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som reglerar kalciumomsättningen, övriga antiparatyroidamedel, 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 hyperparatyreoidism

#### *Vuxna*

Tre sexmånaders dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier har utförts på dialysbehandlade patienter med ESRD och obehandlad sekundär HPT (n = 1 136). Demografiska förhållanden och karakteristika vid baslinjen var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baslinjen i de 3 studierna var 733 och 683 pg/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinakalcet- respektive placebogrupperna. 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 baslinjen. Den genomsnittliga nedgången i serum-Ca x P, kalcium och fosfor var 14 %, 7 % respektive 8 %.

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

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt fosfatas, 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 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 baslinjen 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 baslinjen i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

#### *Pediatrik population*

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

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

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

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

Sjutton patienter fick minst en dos cinakalcet och 11 fullföljde minst 12 veckors behandling. Ingen av dem hade korrigerat serumkalcium < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) för åldrarna 2-5 år. 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 cinakalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoideakarcinom och i genomsnitt 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinakalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl

(3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumnivån  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 vuxna patienter med primär HPT som baserat på korrigerad kalciumnivå i totalserum uppfyllde kriterierna för paratyreoidektomi  $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) men  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l), men som inte kunde genomgå ett sådant ingrepp. Cinakalset 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 cinakalsetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baslinjen på  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade genomsnittliga kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

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

### Distribution

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

Efter absorption sjunker cinakalsetkoncentrationen 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 cinakalset förändras inte över tid.

### Metabolism

Cinakalset 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 cinakalset 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 cinakalset 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 cinakalset ökar i princip linjärt med dosen inom doseringsområdet 30-180 mg en gång dagligen.

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

Inom kort efter dosering börjar PTH sjunka till ett nadir vid cirka 2-6 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.

*Pediatrisk population:* farmakokinetiken för cinacalcet har studerats hos pediatriska 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 iakttogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iakttogs hos råttor vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. 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<sub>50</sub>-värdena för serotonintransportör och K<sub>ATP</sub>-kanaler 7 respektive 12 gånger högre än EC<sub>50</sub>-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**

#### Tablettens kärna

Pregelatiniserad majsstärkelse

Krosprovidon

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Natriumstearylfumarat

#### Tablettdragering (grön):

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Triacetin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Indigokarmin lack (E132)

#### Tablettdragering (genomskinlig):

Hypromellos

Makrogol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**



Genomskinliga PVC/PVdC/Aluminiumblistertförpackningar med 14, 28, 30, 56 eller 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

30 mg: 35770

60 mg: 35771

90 mg: 35772

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

Datum för det första godkännandet: 11.1.2019

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

18.9.2019