

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cinacalcet Accord 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet Accord 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sinakalseettihydrokloridia vastaten 30 mg sinakalseettia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sinakalseettihydrokloridia vastaten 60 mg sinakalseettia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sinakalseettihydrokloridia vastaten 90 mg sinakalseettia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi Cinacalcet Accord 30 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 67,2 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Cinacalcet Accord 60 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 134,3 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Cinacalcet Accord 90 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 202,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

30 mg tabletti: Vaaleanvihreä soikea kalvopäällysteinen tabletti, joka on 9,6–10,0 mm pitkä ja jonka toisella puolella on merkintä ”C” ja toisella puolella ”30”.
60 mg tabletti: Vaaleanvihreä soikea kalvopäällysteinen tabletti, joka on 12,3–12,7 mm pitkä ja jonka toisella puolella on merkintä ”C” ja toisella puolella ”60”.
90 mg tabletti: Vaaleanvihreä soikea kalvopäällysteinen tabletti, joka on 14,05–14,45 mm pitkä ja jonka toisella puolella on merkintä ”C” ja toisella puolella ”90”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

Cinacalcet Accord -valmistetta voidaan käyttää osana kokonaisuhoitoa, johon tarpeen mukaan sisältyy fosfaattinsitojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita (ks. kohta 5.1).

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi aikuisilla.

Hyperkalsemian vähentämiseen aikuisille potilaille, joilla on:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

PTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Cinacalcet Accord -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Ylläpito-hoidon aikana PTH on tarkistettava noin 1–3 kuukauden välein. PTH-määrittys voi perustua joko intaktin PTH:n tai biointaktin PTH:n mittaukseen. Sinakalseettihoito 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 Accord -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 Accord -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Jos korjattu seerumin kalsiumarvo laskee tason 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) alapuolelle ja/tai potilaalla on hypokalsemian oireita, suositellaan seuraavia toimenpiteitä:

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Taulukko 1. Cinacalct Accord vuorokausiannos lapsipotilaille

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

Annoksen säätäminen PTH-arvojen perusteella

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

Annosta on säädettävä iPTH-arvojen perusteella seuraavasti:

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

Annoksen säätäminen seerumin kalsiumarvojen perusteella

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Cinacalct Accord -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

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

Taulukko 2: Annoksen säätäminen ≥ 3 - < 18 -vuotiaille lapsipotilaille

| Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita | Suosituks |
|---|--|
| Korjattu seerumin kalsium on iänmukaisen viitealueen alarajalla tai sen alapuolella tai jos esiintyy hypokalsemian oireita, kalsiumarvosta riippumatta. | Cinacalce Accord -hoito lopetetaan.* Annetaan kalsiumvalmisteita, kalsiumia sisältäviä fosfaattisitoja ja/tai D-vitamiinivalmisteita kliinisen tarpeen mukaan. |
| Seerumin korjattu kokonaiskalsiumarvo on iänmukaisen viitealueen alarajan yläpuolella ja hypokalsemian oireet ovat hävinneet. | Aloitetaan hoito uudelleen seuraavalla pienemmällä annoksella. Jos Cinacalce Accord -hoito on ollut keskeytettynä yli 14 vuorokautta, se on aloitettava uudelleen suositeltua aloitusannosta käyttäen. Jos potilas on saanut pienintä annosta (1 mg/vrk) ennen hoidon keskeyttämistä, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella (1 mg/vrk). |
| * Jos hoito on lopetettu, korjattu seerumin kalsium on määritettävä 5–7 vuorokauden kuluessa | |

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

Siirtyminen etelkasetidihoidosta Cinacalce Accord -hoitoon

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

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

Cinacalce Accord -valmisteen suositeltu aloitusannos aikuisille on 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Cinacalce Accord -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 Cinacalce Accord -hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava 2–3 kuukauden välein, kun ylläpitoannos on määritetty. Kun sinakalseettiannos on titrattu enimmäisannokseen, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti. Sinakalseettihoidon lopettamista on harkittava, ellei seerumin kalsiumarvon lasku pysy kliinisesti merkittäväällä tasolla (ks. kohta 5.1).

Pediatriiset potilaat

Cinacalce Accord 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 Accord -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja hoitoa on seurattava tarkoin annosta titrattaessa ja hoidon jatkuessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

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

Sinakalseettia 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).

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hypokalsemia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seerumin kalsium

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

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

Aikuiset

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

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

Pediatriset potilaat

Cinacalcet Accord -hoitoa voidaan antaa sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon vain ≥ 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 sinakalseettihoitoa aikana. Sinakalseettihoitoa ei saa aloittaa eikä annosta saa suurentaa, jos hoitomyöntyvyyden epäillään olevan huono.

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

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

Kroonista munuaistautia sairastavat potilaat, jotka eivät ole dialyysihoidossa

Sinakalseettia ei ole tarkoitettu kroonista munuaistautia sairastaville potilaille, jotka eivät ole dialyysihoidossa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseettia saavista kroonista munuaistautia sairastavista 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

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

Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

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

Yhteiskäyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Cinacalce Accord -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 sinakalseettihoitoa saavien potilaiden PTH-arvo laskee suositellun tavoitealueen alapuolelle, Cinacalce Accord- 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 dialyysipotilaita, sinakalseettihoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden laskun mediaani oli 31,3 % ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden 16,3 % kuuden hoitokuukauden aikana. Tämän tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa sinakalseettihoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden ja testosteronin kokonaispitoisuuden lasku ei enää lisääntynyt 3 vuoden jakson aikana. Seerumin testosteronipitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla 2–4 kertaa suurempi kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pughin luokitus) yhteydessä, joten Cinacalce Accord -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, saamelaisilla esiintyvä 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 Cinacalcet Accord n kanssa käytetään muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta, hypokalsemian vaara saattaa suurentua (ks. kohta 4.4). Cinacalcet Accord -hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkalsetidiä (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkkeiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymin välityksellä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa), sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Cinacalcet Accord -annoksen säätö voi olla tarpeen, jos sinakalseettivalmistetta saava potilas aloittaa tai lopettaa sellaisten lääkkeiden käytön, jotka ovat tämän entsyymin voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri) tai indusioijia (esim. rifampisiini).

In vitro -tutkimukset osoittavat, että sinakalseetti metaboloituu osittain CYP1A2:n välityksellä. Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä: sinakalseetin puhdistuman havaittiin olevan 36–38 % suurempi tupakoitsijoilla kuin tupakoimattomilla. CYP1A2-estäjien (esim. fluvoksamiini, siprofloksasiini) 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 -entsyymin (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet: Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, jos Cinacalcet Accord -valmiste annetaan yhdessä sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymin välityksellä (esim. flekainidi, propafenoni, metoprololi, desipramiini, nortriptyliini, klomipramiini).

Desipramiini: Pääasiassa CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan trisyklisen masennuslääkkeen desipramiinin pitoisuus suureni merkittävästi, 3,6-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli 3,0–4,4) normaaleilla 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-entsyymiä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sinakalseetin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä haitallisista vaikutuksista 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 Accord -valmistetta voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

Imetys

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

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

4.8 Haittavaikutukset

a) Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Sekundaarinen hyperparatyreoosi, lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

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

b) Haittavaikutustaulukko

Alla luetellaan 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:

| Elinjärjestelmä (MedDRA) | Ilmaantuvuus | Haittavaikutus |
|---|---------------------|---|
| Immuunijärjestelmä | Yleinen* | Yliherkkyysoireet |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Yleinen | Ruokahaluttomuus |
| | Yleinen | Heikentynyt ruokahalu |
| Hermosto | Yleinen | Kouristuskohtaukset [†] , heitehuimaus, parestesiat, päänsärky |
| Sydän | Tuntematon* | Sydämen vajaatoiminnan paheneminen [†] , QT-ajan piteneminen ja kammioperäiset rytmihäiriöt hypokalsemian seurauksena [†] |
| Verisuonisto | Yleinen | Hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yleinen | Ylähengitysteiden infektio, hengenahdistus, yskä. |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Pahoinvointi, oksentelu |
| | Yleinen | Dyspepsia, ripuli, vatsakipu, ylävatsakipu, ummetus |
| Iho ja ihonalainen kudus | Yleinen | Ihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleinen | Lihaskipu, lihaskouristukset, selkäkipu |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Voimattomuus |
| Tutkimukset | Yleinen | Hypokalsemia [†] , hyperkalemia, pienentynyt testosteronipitoisuus [†] |

[†]ks. kohta 4.4

*ks. kohta c

c) Tärkeimpien 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

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

Cinacalcet Accord a 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Yliannostapauksissa on seurattava hypokalsemiaan viittaavia oireita ja löydöksiä, ja hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Koska sinakalseetti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei ole tehokas hoito yliannostapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumtasapainoon vaikuttavat valmisteet, lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkeaineet. 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 = 1136). Demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat verrattavissa sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavien dialyysipotilaiden populaation vastaaviin ominaisuuksiin. Intaktin PTH:n lähtöarvojen keskiarvo oli näiden kolmen tutkimuksen sinakalseettiryhmissä 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja lumeryhmissä 683 pg/ml (72,4 pmol/l). Tutkimukseen otettaessa 66 % potilaista sai D-vitamiinivalmisteita ja > 90 % sai fosfaatinsitojia.

Intaktin PTH:n pitoisuus, seerumin kalsium-fosforitulo (Ca x P) sekä kalsium- ja fosforipitoisuus pienenevät merkittävästi sinakalseettia saaneilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin, jotka saivat tavanomaista hoitoa. Tulokset olivat yhtäpitävät kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Primaarisen päätetapahtuman (niiden potilaiden osuus, joilla intakti PTH oli ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) saavutti näissä kolmessa tutkimuksessa 41 %, 46 % ja 35 % sinakalseettia saaneista potilaista ja 4 %, 7 % ja 6 % lumevalmistetta saaneista potilaista. Intaktin PTH:n pitoisuus laski ≥ 30 % noin 60 prosentilla sinakalseettia saaneista potilaista, ja tämä vaikutus oli johdonmukainen intaktin PTH:n lähtöarvosta riippumatta. Seerumin Ca x P -tulo laski keskimäärin 14 %, kalsiumarvo keskimäärin 7 % ja fosforiarvo keskimäärin 8 %.

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

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

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

EVOLVE-tutkimus (EVALUATION OF Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) oli satunnaistettu kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa sinakalseettihydrokloridin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin verrattiin lumevalmisteseen. Tutkimuksessa oli mukana 3 883 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 tehonarviointivaihe sekä 30 viikon avoin jatkovaihe. Potilaiden keski-ikä lähtötilanteessa oli 13 vuotta (vaihteluväli 6–18 vuotta). Suurin osa potilaista (91 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmässä 757,1 (440,1) pg/ml ja lumeryhmässä 795,8 (537,9) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo

(SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmässä 9,9 (0,5) mg/dl ja lumeryhmässä 9,9 (0,6) mg/dl. Sinakalseetin suurimpien vuorokausiannosten keskiarvo oli 1,0 mg/kg/vrk.

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

Tutkimus 2 oli avoin tutkimus, jossa 55 potilaalle (ikäjakauma 6 - < 18 vuotta; keski-ikä 13 vuotta) annettiin satunnaistetusti sinakalseettia tavanomaisen hoidon lisäksi ($n = 27$) tai pelkkää tavanomaista hoitoa ($n = 28$). Suurin osa potilaista (75 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 946 (635) pg/ml ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 1228 (732) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl. Yhteensä 25 potilasta sai vähintään yhden annoksen sinakalseettia, ja sinakalseetin suurimpien vuorokausiannosten keskiarvo oli 0,55 mg/kg/vrk. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaansa (plasman iPTH-arvojen keskiarvon lasku ≥ 30 % lähtötasosta 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 ≥ 30 % lähtötasosta 71 prosentilla (12/17) tutkimukseen osallistuneista potilaista.

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

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

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

kokonaiskalsiumpitoisuuden viitealueella. Merkitsevästi suurempi osa sinakalseettia (75,8 %) kuin lumevalmistetta (0 %) saaneista potilaista saavutti seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvon $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l), ja merkitsevästi suuremmalla osalla sinakalseettia (84,8 %) kuin lumevalmistetta (5,9 %) saaneista potilaista seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvo laski lähtötasosta ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen Cinacalcet Accord-annoksen jälkeen. Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjiin mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos Cinacalcet Accord 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 verenkierrassa tavattavat metaboliitit ovat inaktiivisia.

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/epälineaarisuus

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. Sinakalseettilatehdyissä kliinisissä tutkimuksissa PTH-pitoisuus mitattiin annosvälin lopussa.

Iäkkäät: Sinakalseetin farmakokinetiikassa ei ole havaittu potilaan ikään liittyviä kliinisesti merkittäviä muutoksia.

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

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

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

Pediatriset potilaat: Sinakalseetin farmakokinetiikkaa tutkittiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysihoidossa olevilla 3–17-vuotiailla lapsipotilailla. Kun sinakalseettia annettiin suun kautta kerta-annoksena ja toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa, plasman sinakalseettipitoisuudet (annoksen ja painon mukaan normalisoidut C_{max} - ja AUC-arvot) olivat samalla tasolla kuin aikuisilla potilailla todetut pitoisuudet.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sinakalseetti ei ollut teratogeeninen 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 4-kertainen verrattuna ihmisille suositeltuun annokseen 180 mg/vrk (pienessä potilaspopulaatiossa, joka sai kliinistä enimmäisannostusta 360 mg/vrk, turvallisuusmarginaalit olisivat noin puolet edellä ilmoitetuista).

Tiineiden rottien paino laski hieman ja ruoan kulutus väheni suurimmilla annostasoilla. Sikiöiden paino laski, kun rotille annettiin annoksia, jotka aiheuttivat emoille vaikeaa 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 IC50-arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja KATP-kanavien IC50-arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia aistivan reseptorin EC50-arvo, joka oli saatu samoissa kokeellisissa olosuhteissa. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Sinakalseetin mahdollista vaikutusta näihin sekundaarisiin kohteisiin ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Talkki

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Triasetiini
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkaus, jossa on 14 tablettia, 28 tablettia, 84 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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

MTnr: 32791 (30mg)

MTnr: 32792 (60mg)

MTnr: 32793 (90mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.11.2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.09.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cinacalcet Accord 30 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet Accord 60 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet Accord 90 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje Cinacalcet Accord 30 mg filmdragerad tablett innehåller 67,2 mg laktosmonohydrat.

Varje Cinacalcet Accord 60 mg filmdragerad tablett innehåller 134,3 mg laktosmonohydrat

Varje Cinacalcet Accord 90 mg filmdragerad tablett innehåller 202,0 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

30 mg tablett: Ljusgrön, oval, bikonvex filmdragerad tablett, 9,6-10,00 mm lång och präglad med "C" på den ena sidan och med "30" på den andra sidan.

60 mg tablett: Ljusgrön, oval, bikonvex filmdragerad tablett, 12,3-12,7 mm lång och präglad med "C" på den ena sidan och med "60" på den andra sidan.

90 mg tablett: Ljusgrön, oval, bikonvex filmdragerad tablett, 14,05-14,45 mm lång och präglad med "C" på den ena sidan och med "90" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundär hyperparatyroidism

Vuxna

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

Pediatrik population

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

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

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism hos vuxna

Reduktion av hyperkalcemi hos vuxna patienter med:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Sekundär hyperparatyroidism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Cinacalcet Accord-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 och 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 Accord. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1–4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet Accord samt efter dosjustering. PTH-värdet bör även kontrolleras med ca 1–3 månaders intervall under underhållsbehandling.

PTH-värdet kan mätas antingen som intakt PTH (iPTH) eller bio-intakt PTH (biPTH) eftersom behandling med Cinacalcet Accord 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 Accord 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 upprepade gånger samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Cinacalcet Accord-dosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras ungefär en gång per månad. I händelse av att serumkalciumnivån sjunker under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och/eller att symtom på hypokalcemi uppträder rekommenderas följande åtgärder:

| Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi | Rekommendationer |
|---|--|
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller förekomst av kliniska symtom på hypokalcemi | Kalciuminnehållande fosfatbindare, vitamin D-steroler och/eller justering av kalciumkoncentrationen i dialysvätskan kan användas för att öka serumkalcium på basis av klinisk bedömning. |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi trots försök att öka serumkalcium | Reducera eller sätt ut behandling med Cinacalcet Accord 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 Accord 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 Accord. |
|---|--|

Pediatrik population

Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det åldersspecifierade referensområdet innan den första dosen Cinacalcet Accord 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).

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 Accord 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 | 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 Accord och iPTH bör mätas 1–4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet Accord samt efter dosjustering av Cinacalcet Accord.

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

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av

Cinacalcet Accord.

När underhållsdosen har fastställts rekommenderas kontroll av serumkalciumnivån varje vecka. Serumkalciumnivån hos pediatrika patienter ska hållas inom normalområdet.

Om serumkalciumnivån faller under normalområdet eller om det uppträder symtom på hypokalcemi ska lämplig dosjustering i enlighet med tabell 2 nedan göras:

Tabell 2: Dosjustering hos pediatrika patienter ≥ 3 till < 18 år

| Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi | Dosrekommendationer |
|---|---|
| Korrigerat serumkalciumvärde är vid eller under den åldersspecifierade nedre normalgränsen eller om symtom på hypokalcemi uppträder, oavsett kalciumnivån. | Avsluta behandlingen med Cinacalcet Accord.* Ge kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler såsom det är kliniskt motiverat. |
| Korrigerat totalserumkalcium är över den åldersspecifierade nedre normalgränsen, och symtomen på hypokalcemi har gått tillbaka. | Återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om behandlingsuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med Cinacalcet Accord återupptas med rekommenderad startdos. Om patient fick den lägsta dosen (1 mg/dag) före behandlingsuppehållet, ska behandlingen återupptas med samma dos (1 mg/dag). |
| *Om doseringen har avslutats ska korrigerat serumkalcium mätas inom 5 till 7 dagar | |

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

Byte från etelkalcetid till Cinacalcet Accord

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

Paratyreoidiekarcinom och primär hyperparatyreoidism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Cinacalcet Accord-dosen bör upptreras med 2-4 veckors intervall med doser på i tur och ordning 30 mg 2 gånger dagligen, 60 mg 2 gånger dagligen, 90 mg 2 gånger dagligen respektive 90 mg 3 eller 4 gånger dagligen tills serumkalciumnivån minskat till eller understiger den övre normalgränsen. I kliniska prövningar var maxdosen 90 mg fyra gånger dagligen.

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av

Cinacalcet Accord. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2-3 månaders intervall. Efter titrering av Cinacalcet Accord till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med Cinacalcet Accord (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Hypokalcemi (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Serumkalcium

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

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

Vuxna

Behandling med Cinacalcet Accord 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 Accord hade cirka 30 % av patienterna minst ett serumkalciumvärde som understeg 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrik population

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

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

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

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

Icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom

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

Krampanfall

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

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

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

Samtidig administrering med andra läkemedel

Administrera Cinacalce Accord 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 Cinacalce Accord ska inte ges etelkalcetid. Samtidig administrering kan leda till grav hypokalcemi.

Allmänt

Om PTH-nivån kontinuerligt undertrycks till nivåer under ungefär 1,5 ggr den övre gränsen för normalvärdet enligt iPTH-testet kan adynamisk bensjukdom utvecklas. Om PTH-nivån understiger det rekommenderade måloområdet hos patienter som behandlas med Cinacalce Accord bör doseringen av Cinacalce Accord och/eller vitamin D-steroler minskas eller behandlingen sättas 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 Cinacalset Accord och med 16,3 % i patientgruppen som fick placebo, efter 6 månaders behandling. En öppen förlängning av denna studie visade ingen ytterligare nedgång av fritt respektive totalt testosteron hos Cinacalset Accordbehandlade 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 Accord ges med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noga övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte 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 Accord kan leda till ökad risk för hypokalcemi (se avsnitt 4.4). Patienter som får Cinacalset Accord 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 ca 2-faldig ökning av cinacalsetnivån. Cinacalset Accord-dosen kan behöva justeras om en patient som står på Cinacalset Accord påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

In vitro-data visar att 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

Accord ges samtidigt med individuellt titrerade läkemedel med snävt terapeutiskt fönster som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

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

Dextrometorfan: Multipla doser med 50 mg cinacalcet ökade AUC för 30 mg dextrometorfan (metaboliseras framför allt av CYP2D6) 11-faldigt 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 Accord skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om cinacalcet utsöndras via modersmjölken. 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 Accord.

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 Accord (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† yrsel parestesi huvudvärk |
| Hjärtat | Ingen känd frekvens* | Förvärrad hjärtsvikt† QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi† |
| Blodkärl | Vanliga | Hypotension |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Vanliga | Övre luftvägsinfektion dyspné hosta |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Illamående kräkning |
| | Vanliga | Dyspepsi diarré buksmärta buksmärta – övre Förstoppning |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Hudutslag |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | Vanliga | Myalgi muskelpasmer ryggsmärta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga | Asteni |
| Undersökningar | Vanliga | Hypokalcemi† hyperkalemi sänkta testosteronnivåer† |

† se avsnitt 4.4

* se avsnitt c

c) Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria, har identifierats under användning efter marknadsföring av Cinacalcet Accord. 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 Accord har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinacalcetbehandlade patienter med nedsatt hjärtfunktion. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi

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

d) Pediatrisk population

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som reglerar kalciumomsättningen, anti-paratyreoideamedel, ATC-kod: H05BX01.

Verkningsmekanism

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

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinacalcetkoncentrationen.

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

Sekundär hyperparatyroidism

Vuxna

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

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

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

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinacalcet minskade PTH-nivåerna i motsvarande grad som hos dialysbehandlade patienter med ESRD och sekundär HPT. Effekt, säkerhet, optimal dos och behandlingsmål har dock inte fastställts vid behandling av predialytiska patienter med njursvikt. Dessa studier visar att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper

ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinacalcet. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EVALuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinacalcet hydroklorid 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 myokardinfarkt, 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 baseline i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

Pediatrik population

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

Studie 1 var en dubbelblind, placebokontrollerad studie i vilken 43 patienter mellan 6 år och < 18 år randomiserades till att få antingen cinacalcet ($n = 22$) eller placebo ($n = 21$). Studien bestod av en 24 veckor lång dositeringsperiod följt av en 6 veckor lång effektutvärderingsfas och en 30 veckor lång öppen förlängning. Medelåldern vid baslinjen var 13 (intervall 6 till 18) år. Majoriteten av patienterna (91 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen. Den genomsnittliga (SD) iPTH-koncentrationen vid baslinjen var 757,1 (440,1) pg/ml för cinacalcetgruppen och 795,8 (537,9) pg/ml för placebogruppen. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dl för cinacalcetgruppen och 9,9 (0,6) mg/dl för placebogruppen. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinacalcet var 1,0 mg/kg/dygn.

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

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

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

Sjutton patienter fick minst en dos cinacalset 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 hyperparatyroidism

I en studie behandlades 46 vuxna patienter (29 med paratyreoideakarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidektomi) med cinacalset i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoideakarcinom och 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinacalset varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumnivån ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 patienter med primär HPT som baserat på korrigerad kalciumhalt 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. Cinacalset 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 cinacalsetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baseline på ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral tillförsel av Cinacalset Accord uppnås en maximal plasmakoncentration av cinacalset efter ca 2–6 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för cinacalset hos fastande patienter har uppskattats vara ungefär 20–25 %, baserat på jämförelser mellan studier. Intag av Cinacalset Accord i samband med måltid ökar biotillgängligheten för cinacalset med ca 50–80 %. Ökningen i plasmakoncentrationen av cinacalset är likartad och 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. Cinacalset är till ca 97 % bundet till plasmaproteiner och distribueras i obetydlig utsträckning till röda blodkroppar.

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

Metabolism

Cinacalset 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 cinacalset en potent hämmare av CYP2D6, men hämmar varken

andra CYP-enzym, däribland CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4, eller inducerar CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4, vid kliniskt uppnådda koncentrationer.

Eliminering

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

Linjärit et/icke-linjärit et

AUC och C_{max} för cinacalcet 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 ca 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 Accord mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

Åldre: 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 ca 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och ca 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinacalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive grav, leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinacalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Pediatrik population:

farmakokinetiken för cinacalcet har studerats hos pediatrika patienter (3 till 17 år) med ESRD i dialysbehandling. Efter en enkeldos och upprepade orala doser en gång dagligen av cinacalcet, var plasmakoncentrationerna av cinacalcet (värden för C_{max} och AUC efter normalisering efter dos och vikt) ungefär desamma som de som observerades hos vuxna patienter.

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 råtta 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 råtta vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinacalcet har visat sig passera placentarriären hos kanin.

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

I *in vitro*-studier var IC_{50} -värdena för serotonintransportör och K_{ATP} -kanaler 7 respektive 12 gånger högre än EC_{50} -värdet för den kalciumavkännande receptorn vid likadana försöksbetingelser. Den kliniska relevansen är okänd, men möjligheten att cinacalcet påverkar dessa sekundära mål kan inte helt uteslutas.

I toxicitetsstudier på unghundar observerades tremor sekundär till minskat serumkalcium, kräkningar, minskad kroppsvikt och minskad kroppsviktökning, minskad massa av röda blodkroppar, mindre sänkningar i skelettdensitometriparametrar, reversibel vidgning av rörbensens 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

laktosmonohydrat
cellulosa, mikrokristallin
stärkelse, pregelatiniserad (majs)
krosprovidon
magnesiumsterarat
talk

Tablettens dragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Triacetin
Gul järnoxid (E172)
Indigokarmin läck (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/aluminiumblister innehållande 14 tabletter, 28 tabletter, 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 32791 (30mg)
MTnr: 32792 (60mg)
MTnr: 32793 (90mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.11.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 17.09.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.06.2022