

Cinacalcet Mylan

R F**Viatriis**

Filmdragerad tablett 30 mg

(10,0 mm x 6,4 mm grön, filmdragerad, oval, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med M på ena sidan och CI30 på den andra.)

Medel som reglerar kalciumomsättningen, anti-paratyreoideamedel.

Aktiv substans:

Cinacalcet

ATC-kod:

H05BX01

Läkemedel från Viatriis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Cinacalcet Mylan filmdragerad tablett 30 mg, 60 mg och 90 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 18-03-2024

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 Varningar och försiktighet).

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

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.

Kontraindikationer

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

Hypokalcemi (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Dosering

Dosering

Sekundär hyperparatyreoidism:

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Cinakalcetdosen 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 cinakalcet. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1-4 veckor efter påbörjad behandling med cinakalcet 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 cinakalcet inte påverkar förhållandet mellan iPTH och biPTH.

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån

Korrigerat serumkalций bör mätas och monitoreras, och ska ligga på eller över det nedre normalgränsvärdet innan den första cinakalcetdosen administreras (se avsnitt Varningar och

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

Vid dositrering bör serumkalciumnivån kontrolleras upprepade gånger samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av cinakalcetdosen. 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 cinakalcet tillfälligt.
$\leq$ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi och vitamin D inte går att öka	Sätt ut behandling med cinakalcet 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 dosnivå av cinacalcet.
--	---

Pediatriisk population

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

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

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

Tabell 1. Daglig dos Cinacalcet Mylan hos pediatriiska patienter

Patientens torrsvikt (kg)	Startdos (mg)	Tillgängliga sekventiella dosnivåer (mg)
10 till $< 12,5$	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 och 15
	2,5	

$\geq 12,5$ till < 25		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

Barn som behöver doser lägre än 30 mg eller som inte kan svälja tabletter, bör använda andra lämpligare farmaceutiska former av cinacalcetprodukter.

Dosjustering baserad på PTH-nivån

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

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

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån

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

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 <u>eller</u> om symtom på hypokalcemi uppträder, oavsett kalciumnivån.	Avsluta behandlingen med cinacalcet.* Ge kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler såsom det är kliniskt motiverat.
Korrigerat totalserumkalcium är över den åldersspecifierade nedre normalgränsen, <u>och</u> symtomen på hypokalcemi har gått tillbaka.	Återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om behandlingsuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med cinacalcet

Korrigerat serumkalciumpvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Dosrekommendationer
	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 Mylan 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 Mylan

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

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Cinakalcetdosen bör upptitreras 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 cinakalcet. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2–3 månaders intervall. Efter titrering av cinakalcet till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med cinakalcet (se avsnitt Farmakodynamik).

Pediatrik population

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

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen förändring av startdosen. Cinakalcet bör användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och behandlingen bör kontrolleras noggrant vid dositrering och fortsatt behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna skall tas hela och får inte tuggas, krossas eller delas. Cinacalcet Mylan 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 Farmakokinetik).

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 arytm sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytm har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt Biverkningar). 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 Dosering). Serumkalcium bör kontrolleras inom 1 vecka efter behandlingsstart eller dosjustering av cinacalcet.

Vuxna

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

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

Pediatrisk population

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

Kontrollera serumkalцийnivåerna (se avsnitt Dosering) 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 pediatriska patienterna och/eller deras vårdgivare om vilka symtom som kan ses vid hypokalcemi och om vikten av att följa rekommendationerna om serumkalцийkontroller, samt dosering och administreringssätt.

Icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom

Cinacalcet är inte indicerat för icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom. Kliniska studier har visat att icke-dialysbehandlade 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 baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

Krampanfall

Fall av krampanfall har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt Biverkningar).

Betydande sänkningar av serumkalciumnivået sänker tröskelnivån för krampanfall.

Serumkalciumnivån ska därför övervakas noga hos patienter som får cinacalcet, i synnerhet hos patienter med en anamnes av krampanfall.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

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

Samtidig administrering med andra läkemedel

Administrera cinakalcet med försiktighet till patienter som får något annat läkemedel som är känt att sänka serumkalciumpvärdet. Övervaka serumkalciumpvärdet noga (se avsnitt Interaktioner).

Patienter som får cinakalcet 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 målområdet hos patienter som behandlas med cinakalcet bör doseringen av cinakalcet 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 cinakalcet 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 cinakalcet behandlade patienter under en period om 3 år. Den kliniska betydelsen av den minskade serumtestosteronnivån är okänd.

Nedsatt leverfunktion

På grund av risken för en 2- till 4-faldig ökning av plasmanivån av cinakalcet hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassificering) bör cinakalcet ges med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noga övervakas (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Interaktioner

Läkemedel som sänker serumkalciumpvärdet

Samtidig administrering av andra läkemedel som sänker serumkalciumpvärdet och cinakalcet kan leda till ökad risk för hypokalcemi (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienter som får cinakalcet får inte ges etelkalcetid (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Effekten av andra läkemedel på cinakalcet

Cinakalcet metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4. Samtidig administrering av 200 mg två gånger dagligen av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en ca 2-faldig ökning av cinakalcet nivå. Cinakalcetdosen kan behöva justeras om en patient som står på cinakalcet 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 cinakalcet delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinakalcet var 36–38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinakalcet 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 1500 mg) påverkade inte farmakokinetiken för cinakalcet.

Sevelamer

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

Pantoprazol

Samtidig administrering av pantoprazol (80 mg en gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinakalcet.

Effekten av cinakalcet på andra läkemedel

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

Warfarin

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

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

Midazolam

Samtidig administrering av cinakalcet (90 mg) och oralt administrerat midazolam (2 mg), ett CYP3A4- och CYP3A5-substrat, förändrade inte farmakokinetiken för midazolam. Dessa data talar för att cinakalcet inte bör påverka farmakokinetiken för de

läkemedelsgrupper som metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5, t.ex. vissa immunsuppressiva medel, däribland cyklosporin och takrolimus.

Graviditet

Kliniska data angående behandling med cinakalcet 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 Prekliniska uppgifter). Cinacalcet Mylan 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 Mylan.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

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

Biverkningar i tabellform

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

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

	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
--	-----------------------	----------------	----------------------------

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem			
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner*	
Metabolism och nutrition		Anorexi Minskad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet		Krampanfall [†] Yrsel Parestesi Huvudvärk	
Hjärtat			Förvärrad hjärtsvikt* [†] QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi* [†]
Blodkärl		Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Övre luftvägsinfektion Dyspné Hosta	
Magtarmkanalen	Illamående Kräkning	Dyspepsi Diarré Buksmärta Buksmärta – övre	

		Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi Muskelspasmer Ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni	
Undersökningar		Hypokalcemi [†] Hyperkalemi Sänkta testosteronnivåer [†]	
* se avsnitt beskrivning av valda biverkningar [†] se avsnitt Varningar och försiktighet			

Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

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

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

Efter marknadsföring av 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 och ventrikulär arythmi sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av cinacalcet. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Säkerheten av cinacalcet för behandling av sekundär HPT hos barn med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie (se avsnitt Farmakodynamik). 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 Varningar och försiktighet).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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

kalciumpåverkande receptorerens 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 serumkalciumpåverkan 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 cinakalcet- respektive placebogrupperna. Vid studiens början behandlades 66 % av patienterna med vitamin D-steroler och > 90 % med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalciumpåverkan (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 ungefär 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 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 cinakalcet sågs en minskning av iPTH och Ca x P, kalcium- och fosfornivån 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 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 baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet 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 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 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 dositreringsperiod 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 placebogrupper. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumpkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dl för cinakalcetgruppen och 9,9 (0,6) mg/dl för placebogrupper. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinakalcet 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 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 Biverkningar).

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 totalserumkalciumpkoncentrationen 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 (≥ 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 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 hyperparatyroidism

I en studie behandlades 46 vuxna patienter (29 med paratyreoideakarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidektomi) med cinakalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoideakarcinom och 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 ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med

paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumnivån ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 vuxna patienter med primär HPT som baserat på korrigerad 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. Cinakalcet 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 cinakalcetbehandlade 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 de placebobehandlade patienterna (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

Farmakokinetik

Absorption

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

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

Distribution

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

Efter absorption sjunker cinakalcetkoncentrationen 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 cinakalcet förändras inte över tid.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och $C_{\max}$ för cinakalcet 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 cinakalcet.

Därefter börjar cinakalcetnivån sjunka och PTH-nivån öka till 12 timmar efter dosering. Därefter undertrycks PTH ungefär i samma grad till slutet av doseringsintervallet en gång dagligen. I kliniska prövningar med cinakalcet mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

Särskilda populationer

Äldre

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

Njursvikt

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

Leverinsufficiens

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

Kön

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

Pediatrik population

Farmakokinetiken för cinakalcet har studerats hos pediatrika patienter (3 till 17 år) med ESRD i dialysbehandling. Efter en

enkeldos och upprepade orala doser en gång dagligen av cinakalcet, var plasmakoncentrationerna av cinakalcet (värden för $C_{\max}$ 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 cinakalcets farmakokinetik.

Rökning

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

Prekliniska uppgifter

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

Hos dräktiga råttor iaktogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iaktogs hos råttor vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga

djuret. Cinacalcet har visat sig passera placentabarriären hos kanin.

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Cinacalcet Mylan 30 mg filmdragerade tabletter

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

Cinacalcet Mylan 60 mg filmdragerade tabletter

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

Cinacalcet Mylan 90 mg filmdragerade tabletter

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Povidon
Krospovidon (typ A)
Magnesiumstearat

Tablettens dragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Glyceroltriacetat
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Cinacalcet Mylan 30 mg filmdragerade tabletter

10,0 mm x 6,4 mm grön, filmdragerad, oval, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med M på ena sidan och CI30 på den andra.

Cinacalcet Mylan 60 mg filmdragerade tabletter

12,5 mm x 8,0 mm grön, filmdragerad, oval, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med M på ena sidan och CI60 på den andra.

Cinacalcet Mylan 90 mg filmdragerade tabletter

14,3 mm x 9,0 mm grön, filmdragerad, oval, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med M på ena sidan och CI90 på den andra.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 30 mg 10,0 mm x 6,4 mm grön, filmdragerad, oval, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med M på ena sidan och CI30 på den andra.

28 styck blister, 275:62, F

100 styck burk, 2446:93, F

100 styck burk, *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 60 mg 12,5 mm x 8,0 mm grön, filmdragerad, oval, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med M på ena sidan och CI60 på den andra.

28 styck blister, 616:13, F

Filmdragerad tablett 90 mg 14,3 mm x 9,0 mm grön, filmdragerad, oval, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med M på ena sidan och CI90 på den andra.

28 styck blister, 752:49, F