FASS

Cinacalcet STADA

STADA Nordic

Filmdragerad tablett 60 mg

(Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, med en präglad linje på ena sidan, längd cirka 14,6 mm och bredd cirka 6,8 mm.)

Medel som reglerar kalciumomsättningen, anti-paratyreoideamedel

Aktiv substans:

Cinakalcet

ATC-kod:

H05BX01

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-02.

Indikationer

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna

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

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

PTH-värdet bör mätas 1-4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet Stada samt efter dosjustering. PTH-värdet bör även kontrolleras med cirka 1–3 månaders intervall under underhållsbehandling. PTH-värdet kan mätas antingen som intakt PTH (iPTH) eller bio-intakt PTH (biPTH) eftersom behandling med Cinacalcet Stada 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 Stada dosen administreras (se avsnitt Varningar och försiktighet). Normalområdet för serumkalcium kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium.

Vid dostitrering bör serumkalciumnivån kontrolleras regelbundet samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Cinacalcet Stada dosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras cirka en gång per månad. I händelse av att serumkalciumnivån sjunker under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och/eller att symtom på hypokalcemi uppträder rekommenderas följande åtgärder:

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
<8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller förekomst av kliniska symtom på hypokalcemi	

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
	Kalciuminnehållande fosfatbindare, vitamin D-sterole r 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 t rots försök att öka serumkalcium	Reducera eller sätt ut behandling med Cinacalcet Stada tillfälligt.
≤7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hy pokalcemi och vitamin D inte går att öka	Sätt ut behandling med Cinacalcet Stada 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 Stada.

Pediatrisk population

Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det ålderspecificerade referensområdet innan den första dosen cinakalcet 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 ≤0,20 mg/kg en gång dagligen baserat på patientens torrvikt (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 cinakalcet hos pediatriska patienter

Patientens torrvikt (kg)	Startdos (mg)	Tillgängliga sekventiella dosnivåer (mg)
10 till <12,5	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 och 15
≥12,5 till <25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15 och 30
≥25 till <36	5	5, 10, 15, 30 och 60
≥36 till <50		5, 10, 15, 30, 60 och 90
≥50 till <75	10	10, 15, 30, 60, 90 och 120
≥75	15	15, 30, 60, 90, 120 och 180

Observera:

För barn som behöver doser lägre än 30 mg, eller som inte kan svälja tabletter, finns andra doseringsstyrkor/läkemedelsformer av cinakalcet tillgängliga.

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 cinakalcet återupptas vid rekommenderad startdos.

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån
Serumkalcium bör mätas inom 1 vecka efter påbörjad behandling med cinakalcet samt efter dosjustering av cinakalcet.

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

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	**Dosrekommendationer**
Korrigerat serumkalciumvärde är vid eller under den åldersspecificerade nedre normalgränsen eller om symtom på hypokalcemi uppträder, oavsett kalciumnivån.	Avsluta behandlingen med cinakalcet.* Ge kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler såsom det är kliniskt motiverat.
Korrigerat totalserumkalcium är över den åldersspecificerade 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 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 cinakalcet för barn yngre än 3 år för behandling av sekundär hyperparatyroidism har inte fastställts. Det finns inte tillräckligt med data.

Observera:
För barn som behöver doser lägre än 30 mg, eller som inte kan svälja tabletter, finns andra doseringsstyrkor/läkemedelsformer av cinakalcet tillgängliga.

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

Vuxna och äldre (>65 år)
Rekommenderad startdos av Cinacalcet Stada till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Cinacalcet Stada dos en bör vid behov upptitreras stegvis med 2–4 veckors intervall med doser på 30 mg 2 gånger dagligen, 60 mg 2 gånger dagligen, 90 mg 2 gånger dagligen respektive 90 mg 3 eller 4 gånger dagligen tills 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 Stada. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2–3 månaders intervall. Efter titrering av Cinacalcet Stada till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med Cinacalcet Stada (se avsnitt Farmakodynamik).

Pediatrisk 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. Cinacalcet Stada bör användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och behandlingen bör kontrolleras noggrant vid dostitrering 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.

Det rekommenderas att Cinacalcet Stada tas tillsammans med mat eller strax efter en måltid, eftersom studier har visat att biotillgängligheten för cinakalcet 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 pediatriska patienter som behandlats med cinakalcet. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-intervall et, vilket kan ge upphov till ventrikulär arytmi sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytmi har rapporterats hos patienter som behandlats med cinakalcet (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 cinakalcet sänker kalciumnivån i serum bör patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken på hypokalcemi (se avsnitt Dosering). Serumkalcium ska mätas inom 1 vecka efter behandlingsstart eller dosjustering av cinakalcet.

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

Pediatrisk population

Cinakalcet 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 ålderspecificerade referensområdet.

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

Innan behandlingen med cinakalcet 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 serumkalciumkontroller, samt dosering och administreringssätt.

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

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

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

Samtidig administrering med andra läkemedel
Administrera cinakalcet med försiktighet till patienter som får något annat läkemedel som är känt att sänka serumkalciumvärdet. Övervaka serumkalciumvärdet 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 cirka 1,5 ggr den övre gränsen för normalvärdet enligt iPTH-testet kan adynamisk bensjukdom utvecklas. Om PTH-nivån understiger det rekommenderade målområdet hos patienter som behandlas med 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 inga ytterligare sänkta koncentrationer 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 användas med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noga övervakas (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt ".

Interaktioner

Läkemedel som sänker serumkalciumvärdet
Samtidig administrering av andra läkemedel som sänker serumkalciumnivån 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 2 gånger dagligen av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en cirka 2-faldig ökning av cinakalcetnivån. Cinakalcet dosen kan behöva justeras om en patient som står på cinakalcet påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

In vitro-data visar att 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 3 gånger dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinakalcet.

Pantoprazol:
Samtidig administrering av pantoprazol (80 mg 1 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’). Cinakalcet skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om cinakalcet utsöndras i modersmjölk. Cinakalcet 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 cinakalcet.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om cinakalcets 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 tar cinakalcet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

<u>Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism</u>

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.

b) 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 (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥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 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, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion dyspné hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående kräkning
	Vanliga	Dyspepsi diarré buksmärta buksmärta – övre förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hututslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi muskelspasmer ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi†

		hyperkalemi sänkta testosteronnivåer†

†se avsnitt Varningar och försiktighet
*se avsnitt c
c) 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 cinakalcet har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinakalcetbehandlade patienter med nedsatt hjärtfunktion. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi
QT-förlängning av ventrikulär arytmi sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av cinakalcet. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt Varningar och försiktighet).

d) Pediatrisk population
Säkerheten av cinakalcet för behandling av sekundär HPT hos barn med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie (se avsnitt Farmakodynamik). Bland de pediatriska patienterna som exponerats för cinakalcet i kliniska studier har totalt 19 patienter (24,1 %; 64,5 per 100 patientår) drabbats av minst en hypokalcemirelaterad biverkning. I en klinisk prövning hos en pediatrisk patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Cinakalcet ska enbart användas till pediatriska 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

Överdosering

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 pediatrisk patient som fick dialys i en klinisk studie, vilket gav upphov till lindrig magsmärta, illamående och kräkningar.

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

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 kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium. Den minskade frisättningen av PTH är förenad med en samtidig sänkning av serumkalciumnivån.

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinakalcetkoncentrationen.

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

Sekundär Hyperparatyreoidism

Vuxna
Tre sexmånaders dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier har utförts på dialysbehandlade patienter med ESRD och obehandlad sekundär HPT (n=1 136). Demografiska förhållanden och karakteristika vid 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, serumkalcium-fosforprodukten (Ca x P), kalcium- och fosfornivån iakttogs hos cinakalcetbehandlade jämfört med placebobehandlade patienter på standardbehandling. Jämförbara resultat erhölls i samtliga 3 studier. I var och en av studierna uppnåddes det primära effektmåttet (andelen patienter med iPTH ≤250 pg/ml (≤26,5 pmol/l)) hos 41 %, 46 % respektive 35 % av de cinakalcetbehandlade patienterna, jämfört med 4 %, 7 % respektive 6 % av de placebobehandlade patienterna. Hos ca 60 % av de cinakalcetbehandlade patienterna erhölls en nedgång i iPTH-nivån på ≥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 Cinakalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinakalcet kontra placebo med avseende på minskning av risken för alla dödorsaker och kardiovaskulära händelser hos 3 883 patienter med sekundär HPT och kronisk

njursjukdom som får dialys. Studien uppfyllde inte sitt primära mål att visa en minskning av risken för alla dödsorsaker eller kardiovaskulära händelser inklusive hjärtinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, hjärtsvikt eller perifer vaskulär händelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; p=0,112). Efter justering för karakteristika vid baselinjen i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

Pediatrisk population
Effekt och säkerhet av cinakalcet för behandling av sekundär HPT hos pediatriska 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 dostitreringsperiod följt av en 6 veckor lång effektutvärderingsfas och en 30 veckor lång öppen förlängning. Medelåldern vid baslinjen var 13 (intervall 6 till 18) år. Majoriteten av patienterna (91 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen. Den genomsnittliga (SD) iPTH-koncentrationen vid baslinjen var 757,1 (440,1) pg/ml för cinakalcetgruppen och 795,8 (537,9) pg/ml för placebogruppen. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dl för cinakalcetgruppen och 9,9 (0,6) mg/dl för placebogruppen. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinakalcet var 1,0 mg/kg/dygn.

Procentuella andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet (≥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 totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,8 (0,6) mg/dl för gruppen som fick cinakalcet plus standardbehandling och 9,8 (0,6) mg/dl för gruppen som fick enbart standardbehandling. 25 patienter fick minst en dos cinakalcet och den genomsnittliga högsta dygnsdosen cinakalcet var 0,55 mg/kg/dygn. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet (≥30 % minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen, vecka 17 till 20). En ≥30 % minskning från baslinjen i genomsnittlig plasmaiPTH 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. iPTHkoncentrationerna från baslinjen var reducerade med ≥30 % hos 71 % (12 av 17) av patienterna i studien.

Paratyreoideakarcinom och Primär Hyperparatyreoidism

I en studie behandlades 46 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 (≥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 (≥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 ≤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 ≤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 cirka 2–6 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för cinakalcet hos fastande patienter har uppskattats vara cirka 20–25 %, baserat på jämförelser mellan studier. Intag av cinakalcet i samband med måltid ökar biotillgängligheten för cinakalcet med cirka 50–80 %. Ökningen i plasmakoncentrationen av cinakalcet är likartad, oberoende av måltidens fetthalt.

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

Distribution

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

Efter absorption sjunker cinakalcetkoncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på cirka 6 timmar och en terminal halveringstid på 30–40 timmar. Cinakalcets 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-enzymer, 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. Cirka 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 vid cirka 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.

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 cirka 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och cirka 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.

Pediatrisk population
farmakokinetiken för cinakalcet har studerats hos pediatriska 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, kroppsyta eller kroppsvikt någon signifikant effekt på cinakalcets farmakokinetik.

Rökning:

Clearance 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 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. Cinakalcet har visat sig passera placentabarriären hos kanin.

Cinakalcet 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 KATP-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 cinakalcet 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 Stada 30 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 33,067 mg cinakalcethydroklorid motsvarande 30 mg cinakalcet.

Cinacalcet Stada 60 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 66,133 mg cinakalcethydroklorid motsvarande 60 mg cinakalcet.

Cinacalcet Stada 90 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 99,200 mg cinakalcethydroklorid motsvarande 90 mg cinakalcet.

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna
Mikrokristallin cellulosa
Maltodextrin
Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Tablettens dragering
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin
Gul järnoxid (E172)
indigokarmin (E132)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för cinakalcet är framtagen av företaget Amgen för Mimpara, Parareg

Miljörisk: Användning av cinakalcet har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Cinakalcet är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Cinakalcet har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

PEC/PNEC ratio

Predicted Environmental Concentration (PEC)
PEC is calculated according to the following formula (Ref. 1):
PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}*A(100-R)$
PEC = 0.00533 ug/L
Where:
A = 38.92 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data provided by IQVIA).
R = X % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available. The value 0 is used here.
P = number of inhabitants in Sweden = $10 *10^{6}$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default (Ref. 2))
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default (Ref. 2))
Predicted No Effect Concentration (PNEC)
The PNEC value was calculated based on the NOEC for algal growth inhibition and reproductive toxicity to *Daphnia Magna* i.e. 0.025 mg/L (see table 1 below). An Assessment Factor (AF) of 50 was used which resulted in a PNEC value of 0.5 ug/L.
This means that the PNEC/PEC ratio obtained was 0.00533/0.5 ug/L= 0.011 which would translate into the following environmental risk phrase:

"Användningen av cinakalcet har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan"

Please find below a summary of the available data on effects on aquatic organisms.

Table 1. Summary of Studies on the Effects on Aquatic Organisms

Study	Result
Acute Effects on the *Pimephales Promelas* (Feathead Minnow (Ref. 3))	24 hour LC50 = 0.183 mg/L 48 hour LC50 = 0.125 mg/L 72 hour LC50 = 0.089 mg/L 96 hour LC50 = 0.085 mg/L 96 hour EC05 / LOEC = 0.063 mg/L
Acute Toxicity to *Daphnia Magna* (OECD 202 (Ref. 4))	24 hour EC50 = 0.23 mg/L (measured) 48 hour EC50 = 0.16 mg/L (measured) 48 hour NOEC = 0.049 mg/L (measured)
Respiratory Inhibition Test Using Activated Sludge (OECD 209 (Ref. 5))	3 hour EC20 = 15.4 mg/L 3 hour EC50 = 36.6 mg/L NOEC = 1 mg/L
Algal Growth Inhibition Study (Selenastum capricornutum) (OECD 201 (Ref. 6))	72- and 96-hour EC50 = 0.0191 and 0.0175 mg/L (cell numbers) 72- and 96-hour EC50 = 0.0203 and 0.0191 mg/L (area under the growth curve) 72- and 96-hour EC50 = 0.0330 and 0.0320 mg/L (growth rates) 72- and 96-hour LOEC = 0.0125 mg/L (cell numbers, area under the growth curve and growth rate) 72- and 96-hour NOEC = 0.0250 mg/L (cell numbers, area under the growth curve and growth rate)
Reproductive Toxicity to *Daphnia Magna* (OECD 211 (Ref. 7))	21-day EC50 (reproductive effects) = 0.065 mg/L NOEC (reproductive effects) = 0.025 mg/L LOEC (reproductive effects) = 0.050 mg/L 21-day LC50 (mortality in parents) = 0.14 mg/L NOEC (mortality in parents) = 0.10 mg/L LOEC (mortality in parents) = 0.20 mg/L

Biodegradation

Two environmental fate assays to assess the potential for cinacalcet hydrochloride to biodegrade in water were initially conducted (Ref. 8, 9).

This was followed by an assessment of the anaerobic and aerobic degradation in sediment OECD Method 308 (10). However, under the conditions of the test, recovery from the sediment was not achievable to the requirements of the OECD Method (70% recovery).

(Table 2) summarizes the environmental fate studies described above:

Test	Result
Instrumental Respirometric Method to Determine Biodegradability /Inhibition/Toxicity (Ref. 8)	Under the conditions of the study, cinacalcet did not appear to biodegrade based on respirometric measurements.
Sealed Vessel $C0_2$ Production Test (Ref. 9)	The test substance is not readily biodegradable under the study criteria. Cinacalcet did not pass the criteria of greater than 60% of the theoretical carbon dioxide production that would indicate a readily biodegradable compound within the 10-day test dura tion.

Test	Result
Aerobic and Anaerobic Degradation Transformation in Aquatic Systems (OECD 308 (Ref. 10, 11))	Under the conditions of the test, recovery from the sediment was not achievable to the requirements of the OECD Method (70% recovery).

Based on these data and the physical-chemical properties described in Table 3 below the following summary phrase for degradation has been chosen:

“Cinakalcet är potentiellt persistent.”

Bioaccumulation

No Bioconcentration Factor (BCF) study was performed. In the absence of a measured BCF value, the bioaccumulation potential may be indicated from log K_{ow} and log D_{ow} (see table 3 below). Log K_{ow} is 4.79 which indicates that the substance may bioaccumulate to a high degree. For complex ionizable molecules, such as cinacalcet, it may be more relevant to use log D_{ow} at pH 7. Log D_{ow} values equal to or greater than 4 indicate that the chemical may bioconcentrate or sorb significantly but as log D_{ow} is below 4 (3.53) this would rather indicate that cinacalcet has a low potential to bioaccumulate. Based on the log D_{ow} value the following phrase has been chosen:

”Cinakalcet har låg potential att bioackumuleras.”

Table 3: Physical and Chemical Properties of Cinacalcet of Relevance to Environmental Fate and Effect (Ref. 12)

Physical-Chemical Property	Value or Determination
pKa	8.72 as determined by potentiometric titration
pH of aqueous solution	5.1 (saturated at 25 °C)
Solubility profile	Sparingly soluble in water (1.5 mg/ml @ pH 5; <0.01 mg/ml @ pH 7) Slightly soluble in acetonitrile; freely soluble in methanol, ethanol, methylene chloride, and chloroform; very slightly soluble in hexane; sparingly soluble in isopropyl alcohol
Partition coefficient (octanol:water)	log K_{ow} = 4.79 at 25 °C
UV spectroscopy	Absorbance maxima at 314 nm Photolysis is not a potential degradation pathway, i.e., does not absorb in UV spectrum wavelengths
Adsorption coefficient (K_{oc})(calculated)	log K_{oc} = 4.03 Calculation by the equation log K_{oc} = 0.554 low K_{ow} + 1.337
Octanol-water distribution coefficient (D_{ow}) (calculated)	Log D_{ow} = 3.53 Calculation by the following equation K_{ow}=D_{ow}(1+10(abs(pH-pKa)))

References:

1. FASS, (2012). Environmental classification of pharmaceuticals in www.fass.se – guidance for pharmaceutical companies.

2. ECHA, (2008). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency.

3. Acute Effects on the Fathead Minnow *Pimephales Promelas*. Aqua Survey Inc. Report Study No. 2000-121-003, 2001.

4. Acute Effects on *Daphnia Magna*, Study No. 162774070-300, (Conducted by Stantec Inc., Guelph, Ontario, Canada), 2004.

5. Respiratory Inhibition Test, Study No. 2-11-0938A, (Conducted by Vizon SciTec Inc, Vancouver, British Columbia, Canada), 2004.

6. Algal Growth Inhibition Study, Study ID No. 162774070-200, (Conducted by Stantec Inc., Guelph, Ontario, Canada), 2004.

7. Reproductive Toxicity to *Daphnia Magna*, Study No. 162774070– 400, (Stantec Inc., Guelph, Ontario, Canada), 2004.

8. Instrumental Respirometric Method to Determine Biodegradability / Inhibition/Toxicity – Study No. 2000-121-002, (Conducted by Aqua Survey, Inc., Flemington, New Jersey), 2001.

9. Sealed Vessel CO_2 Production Test. Study No. 2000-121-001 (Aqua Survey, Inc, Flemington, New Jersey), 2001.

10. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, aerobic, Anaerobic Degradation Transformation in Aquatic Systems. Guideline 308, 2002.

11. Aerobic and Anaerobic Degradation Transformation in Aquatic Systems Study No. 2-11-0938, (Conducted by Vizon SciTec Inc, Vancouver, British Columbia, Canada), 2005.

12. Data on file - Amgen Environmental Classification Report dated April 18, 2012.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Cinacalcet Stada 30 mg filmdragerade tabletter
Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, längd cirka 10,1 mm och bredd cirka 5,2 mm.

Cinacalcet Stada 60 mg filmdragerade tabletter
Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, med en präglad linje på ena sidan, längd cirka 14,6 mm och bredd cirka 6,8 mm.

Cinacalcet Stada 90 mg filmdragerade tabletter
Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, längd cirka 16,4 mm och bredd cirka 7,7 mm.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 30 mg Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, längd cirka 10,1 mm och bredd cirka 5,2 mm.
28 tablett(er) blister, 403:35, F
Filmdragerad tablett 60 mg Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, med en präglad linje på ena sidan, längd cirka 14,6 mm och bredd cirka 6,8 mm.
28 tablett(er) blister, 537:63, F
Filmdragerad tablett 90 mg Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, längd cirka 16,4 mm och bredd cirka 7,7 mm.
28 tablett(er) blister, 883:05, F