

Cinacalcet Accord

M

Accord Healthcare AB

Filmdragerad tablett 90 mg

(Tillhandahålls ej) (ljusgrön, oval, bikonvex, 14,05 -14,45 mm lång, präglad med "C" på den ena sidan och "90" på den andra sidan)

Medel som reglerar kalciumomsättningen,
anti-paratyreoideamedel

Aktiv substans:

Cinacalcet

ATC-kod:

H05BX01

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-04-20.

Indikationer

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna

Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (HPT) hos 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 Accord 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

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna och äldre (> 65 år)

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

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

PTH-värdet kan mätas antingen som intakt PTH (iPTH) eller bio-intakt PTH (biPTH) eftersom behandling med Cinacalcet Accord inte påverkar förhållandet mellan iPTH och biPTH.

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån

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

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

Vid dositrering bör serumkalцийnivån kontrolleras upprepade gånger samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Cinacalcet Accord-dosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalций kontrolleras ungefär en gång per månad. I händelse av att serumkalцийnivån sjunker under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och/eller att symtom på hypokalcemi uppträder rekommenderas följande åtgärder:

Korrigerat serumkalцийvärde 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 serumkalций 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 serumkalций	Reducera eller sätt ut behandling med Cinacalcet Accord tillfälligt.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi och vitamin D inte går att öka	Sätt ut behandling med Cinacalcet Accord tillfälligt tills nivån av serumkalций stiger till 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) och/eller

	symtomen på hypokalcemi har försvunnit. Behandlingen ska återinsättas med nästa lägre dosnivån av Cinacalcet Accord.
--	--

Pediatrisk population

Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det åldersspecifiserade referensområdet innan den första dosen Cinacalcet Accord 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 Accord hos pediatriska patienter

Patientens torrsvikt (kg)	Startdos (mg)	Tillgängliga sekventiella dosnivåer (mg)
10 till < 12.5	1	1, 2.5, 5, 7.5, 10 och 15
≥ 12.5 till < 25	2.5	2.5, 5, 7.5, 10, 15 och 30
≥ 25 till < 36	5	5, 10, 15, 30 och 60

≥ 36 till < 50	5	5, 10, 15, 30, 60 och 90
≥ 50 till < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 och 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 och 180

Dosjustering baserad på PTH-nivån

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

Dosen ska justeras baserat på iPTH i enlighet med följande:

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

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån

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

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

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

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

	behandlingsuppehållet, ska behandlingen återupptas med samma dos (1 mg/dag).
*Om doseringen har avslutats ska korrigerat serumkalcium mätas inom 5 till 7 dagar	

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

Byte från etelkalcetid till Cinacalcet Accord

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

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreodism

Vuxna och äldre (> 65 år)

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

Pediatrisk population

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

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

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

Varningar och försiktighet

Serumkalcium

Livshotande händelser och dödsfall associerade med hypokalcemi har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med Cinacalcet Accord. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-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 en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Cinacalcet Accord.

Vuxna

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

Pediatrik population

Cinacalcet Accord får enbart sättas in för behandling av sekundär HPT hos barn ≥ 3 år med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i kronisk dialysbehandling för vilka standardbehandling inte ger adekvat kontroll av sekundär HPT, och vars 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 pediatrika patienterna och/eller deras vårdgivare om vilka symtom som kan ses vid hypokalcemi och om vikten av att följa rekommendationerna om serumkalцийkontroller, samt dosering och administreringssätt.

Icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom

Cinacalcet är inte indicerat för icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom. Kliniska studier har visat att icke-dialysbehandlade 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 Accord (se avsnitt Biverkningar). Betydande sänkningar av serumkalciumnivåen sänker tröskelnivån för krampanfall. Serumkalciumnivåen ska därför övervakas noga hos patienter som får Cinacalcet Accord, i synnerhet hos patienter med en anamnes av krampanfall.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

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

Samtidig administrering med andra läkemedel

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

Patienter som får Cinacalcet Accord ska inte ges etelkalcetid. Samtidig administrering kan leda till grav hypokalcemi.

Allmänt

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

Testosteronnivån

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

Nedsatt leverfunktion

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

Laktos

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

Interaktioner

Läkemedel som sänker serumkalciumpvärdet

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

Effekten av andra läkemedel på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4. Samtidig administrering av 200 mg 2 gånger dagligen av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en ca 2-faldig ökning av cinacalcetnivån. Cinacalcet Accord-dosen kan behöva justeras om en patient som står på Cinacalcet Accord 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 cinacalcet delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinacalcet var 36-38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinacalcet har inte studerats. Dosjustering kan vara nödvändig om en patient börjar eller slutar röka eller om samtidig behandling med potenta CYP1A2-hämmare påbörjas eller avbryts.

Kalciumkarbonat: Samtidig administrering av kalciumkarbonat (engångsdos på 1 500 mg) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Sevelamer: Samtidig administrering av sevelamer (2 400 mg 3 gånger dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Pantoprazol: Samtidig administrering av pantoprazol (80 mg 1 gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Effekten av cinacalcet på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet är en potent CYP2D6-hämmare. Dosen av samtidigt administrerade läkemedel kan behöva justeras om Cinacalcet Accord ges samtidigt med individuellt titrerade

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

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

Dextrometorfan: Multipla doser med 50 mg cinacalcet ökade AUC för 30 mg dextrometorfan (metaboliseras framför allt av CYP2D6) 11-faldigt hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

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

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

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

Graviditet

Kliniska data angående behandling med cinacalcet saknas från gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, förlossning eller utveckling efter födsel. Ingen embryo-/fostertoxicitet noterades vid studier av dräktiga råttor och kaniner med undantag för nedsatt fostervikt hos råttor vid doser som förknippas med maternell toxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Cinacalcet Accord skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om cinacalcet utsöndras via modersmjölken. Cinacalcet utsöndras i mjölk från lakterande råttor med en hög mjölk/plasmakvot. Efter en noggrann bedömning av nytta/risk ska ett beslut fattas att antingen avbryta amning eller avstå från behandling med Cinacalcet Accord.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

Baserat på tillgängliga data från patienter som fått cinacalcet i placebokontrollerade studier och enarmade studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna illamående och kräkning. Illamående och kräkning var av mild till måttlig svårighetsgrad och övergående hos de flesta patienterna.

Utsättning av behandlingen till följd av biverkningar berodde främst på illamående och kräkning.

b) Biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med cinacalcet-behandling ansågs föreligga i placebokontrollerade studier och enarmade studier baserat på bästa bevisbedömning av orsakssamband listas nedan med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

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

MedDRA-databasen och klassificering av organsystem	Incidens	Biverkning
Immunsystemet	Vanliga*	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
	Vanliga	Minskad aptit

Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall [†]
	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Parestesi
	Vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens [*]	Förvärrad hjärtsvikt [†]
	Ingen känd frekvens [*]	QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokal cemi [†]
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Dyspné
	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Kräkning
	Vanliga	Dyspepsi
	Vanliga	Diarré
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Buksmärta - övre
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Vanliga	Muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni

Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi [†]
	Vanliga	Hyperkalemi
	Vanliga	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 Cinacalcet Accord. Frekvenserna för de enskilda föredragna termerna, inklusive angioödem och urtikaria, kan inte beräknas från tillgängliga data.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

Efter marknadsföring av Cinacalcet Accord har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinacalcet-behandlade patienter med nedsatt hjärtfunktion. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi

QT-förlängning av ventrikulär arythmi sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av

Cinacalcet Accord. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt Varningar och försiktighet).

d) Pediatrisk population

Säkerheten av Cinacalcet Accord för behandling av sekundär HPT hos barn med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie (se avsnitt 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 pediatrisk patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet 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 magsmäta, illamående och kräkningar.

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinacalcetkoncentrationen.

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

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna

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

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

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt 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 cinacalcetgruppen än i kontrollgruppen.

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinacalcet minskade PTH-nivåerna i motsvarande grad som hos dialysbehandlade patienter med ESRD och sekundär HPT. Effekt, säkerhet, optimal dos och behandlingsmål har dock inte fastställts vid behandling av predialytiska patienter med njursvikt. Dessa studier visar att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinacalcet. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinacalcet hydroklorid kontra placebo med avseende på minskning av risken för alla 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 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 placebogruppen. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumpkoncentrationen 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 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 cinacalcet var 0,20 mg/kg. Majoriteten av patienterna (89 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen.

Sjutton patienter fick minst en dos cinacalcet och 11 fullföljde minst 12 veckors behandling. Ingen av dem hade korrigerat serumkalций < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) för åldrarna 2-5 år. iPTH-koncentrationerna från baslinjen var reducerade med $\geq 30\%$ hos 71 % (12 av 17) av patienterna i studien.

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

I en studie behandlades 46 vuxna patienter (29 med paratyreoideakarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidektomi) med cinacalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoideakarcinom och 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinacalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalций på ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalцийnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalцийnivåerna 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 serumkalцийnivån ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 patienter med primär HPT som baserat på korrigerad kalцийhalt i totalserum uppfyllde kriterierna för paratyreoidektomi

> 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) men $\leq$ 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l), men som inte kunde genomgå ett sådant ingrepp. Cinacalcet sattes in vid en dos på 30 mg två gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korrigerade kalciumkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre procentandel av de cinacalcetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum $\leq$ 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baseline på $\geq$ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

Farmakokinetik

Absorption

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

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

Distribution

Distributionsvolymen är stor (cirka 1 000 liter) vilket tyder på omfattande distribution. Cinacalcet är till ca 97 % bundet till

plasma proteiner och distribueras i obetydlig utsträckning till röda blodkroppar.

Efter absorption sjunker cinacalcetkoncentrationen 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 cinacalcet förändras inte över tid.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och $C_{\max}$ för cinacalcet ökar i princip linjärt med dosen inom doseringsområdet 30-180 mg en gång dagligen.

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

Inom kort efter dosering börjar PTH sjunka till ett nadir ca 2-6 timmar efter dosering, vilket motsvarar $C_{\max}$ för cinacalcet. Därefter börjar cinacalcetnivån sjunka och PTH-nivån öka till 12 timmar efter dosering. Därefter undertrycks PTH ungefär i samma grad till slutet av doseringsintervallet en gång dagligen. I kliniska prövningar med Cinacalcet Accord mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

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

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

Leverinsufficiens: Lindrig leverinsufficiens hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinacalcet. Jämfört med hos personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinacalcet ca 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och ca 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinacalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive

grav, leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinacalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

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

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

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

Prekliniska uppgifter

Cinacalcet har ej visat sig ha teratogena effekter hos kanin vid doser på 0,4 gånger maxdosen för människa vid sekundär HPT (180 mg/dygn) på basis av AUC. Den icke-teratogena dosen hos råtta var 4,4 gånger maxdosen vid sekundär HPT på basis av AUC. Inga effekter på fertiliteten har iakttagits hos hane eller hona vid exponering för upp till 4 gånger humandosen på 180 mg/dygn (säkerhetsmarginalen i den begränsade patientpopulation som

tillförts en maximal klinisk dos på 360 mg/dygn motsvarar ungefär hälften av ovanstående dosering).

Hos dräktiga råttor 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 iakttogs i djurförsök. Katarakt och linsgrumlingar har observerats vid toxicitets- och karcinogenicitetsstudier med upprepade 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

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

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

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

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 67,2 mg laktosmonohydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller 134,3 mg laktosmonohydrat

Varje filmdragerad tablett innehåller 202,0 mg laktosmonohydrat

Hjälpämnen:

Tablettens kärna: Laktosmonohydrat, cellulosa (mikrokristallin), stärkelse (pregelatiniserad, majs), krospovidon, magnesiumsterarat, talk.

Tablettens dragering: Hypromellos, titandioxid (E171), laktosmonohydrat, triacetin, gul järnoxid (E172), indigokarmin lack (E132).

Miljöpåverkan

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

Miljörisk: Användning av cinacalcet 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):

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.00533 \text{ ug/L}$$

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 = $10 \cdot 10^6$

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 $0.00533 / 0.5 \text{ ug/L} = 0.011$ 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 <i>Pimephales Promelas</i> (Feathertail 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 <i>Daphnia Magna</i> (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 (<i>Selenastum capricornutum</i>) (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)

Study	Result
	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 <i>Daphnia Magna</i> (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 CO 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 duration.
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:

“Cinacalcet 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:

"Cinacalcet 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

Physical-Chemical Property	Value or Determination
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 $\log K_{oc} = 0.554 \log K_{ow} + 1.337$
Octanol-water distribution coefficient (D_{ow}) (calculated)	$\log D_{ow} = 3.53$ Calculation by the following equation $K_{ow} = D_{ow}(1 + 10(\text{abs}(\text{pH} - \text{pKa})))$

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 CO₂ 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

3 år

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

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

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

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 30 mg ljusgrön, oval, bikonvex, 9,6-10,00 mm lång, präglad med "C" på den ena sidan och "30" på den andra
28 tablett(er) blister, 573:50, F

Filmdragerad tablett 60 mg ljusgrön, oval, bikonvex, 12,3-12,7 mm lång, präglad med "C" på den ena sidan och "60" på den andra

Filmdragerad tablett 90 mg ljusgrön, oval, bikonvex, 14,05 -14,45 mm lång, präglad med "C" på den ena sidan och "90" på den andra sidan