

## Mimpara

! M R F<sub>f</sub>

### Amgen

Filmdragerad tablett 90 mg

(Ljusgrön, oval (cirka 13,9 mm lång och 8,7 mm bred), filmdragerad tablett märkt "AMG" på ena sidan och "90" på den andra)

Anti-tyreoidea medel

### Aktiv substans:

Cinacalcet

### ATC-kod:

H05BX01

Läkemedel från Amgen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Mimpara** filmdragerad tablett 30 mg, 60 mg och 90 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 01 Juli 2019.

## Indikationer

### Sekundär hyperparatyreoidism

**Vuxna:** Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (HPT) hos vuxna 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).

Mimpara 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. Mimparadosen 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 Mimpara. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1-4 veckor efter påbörjad behandling med Mimpara 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 Mimpara 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 Mimparadosen administreras (se avsnitt Varningar och försiktighet). Normalområdet för serumkalcium kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium.

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

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

| Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi                             | Rekommendationer   |
|---|--|
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi och vitamin D inte går att öka | Sätt ut behandling med Mimpara 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 Mimpara. |

*Pediatrik population:* Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det åldersspecifierade referensområdet innan den första dosen Mimpara 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 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 Mimpara hos pediatrika patienter**

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

*Dosjustering baserad på PTH-nivån:* PTH-värdet bör mätas minst 12 timmar efter dosering med Mimpara och iPTH bör mätas 1-4 veckor efter påbörjad behandling med Mimpara samt efter dosjustering av Mimpara.

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

*Dosjustering baserad på serumkalciumnivån:* Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Mimpara.

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  $\geq 3$  till  $< 18$  år**

| Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi   | Dosrekommendationer   |
|---|---|
| Korrigerat serumkalciumvärde är vid eller under den åldersspecifierade nedre normalgränsen <i>eller</i> om symtom på hypokalcemi uppträder, oavsett kalciumnivån. | Avsluta behandlingen med Mimpara.*<br><br>Ge kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler såsom det är kliniskt motiverat.  |
| Korrigerat totalserumkalcium är över den åldersspecifierade nedre normalgränsen, <i>och</i> symtomen på hypokalcemi har gått tillbaka.                            | Återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om behandlingsuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med Mimpara återupptas med rekommenderad startdos.<br><br>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 Mimpara för barn yngre än 3 år för behandling av sekundär hyperparatyreoidism har inte fastställts. Det finns inte tillräckligt med data.

#### *Byte från etelkalcetid till Mimpara*

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

#### *Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism*

*Vuxna och äldre (> 65 år):* Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Mimparadosen 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 Mimpara. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2-3 månaders intervall. Efter titrering av Mimpara till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med Mimpara (se avsnitt Farmakodynamik).

*Pediatrik population:* Säkerhet och effekt av Mimpara för barn för behandling av paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

### Administreringsätt

Oral användning.

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

Det rekommenderas att Mippara 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).

Mippara 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 Mippara granulat.

## Varningar och försiktighet

### *Serumkalций*

Livshotande händelser och dödsfall associerade med hypokalcemi har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med Mippara. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-intervallet, vilket kan ge upphov till ventrikulär arythmi sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arythmi har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt 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). Serumkalций bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Mippara.

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

*Pediatrik population:* Mippara får enbart sättas in för behandling av sekundär HPT hos barn  $\geq 3$  år med avancerad njursufficiens (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 ålderspecificerade 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 serumkalciump kontroller, samt dosering och administrerings sätt.

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

#### *Krampanfall*

Fall av krampanfall har rapporterats hos patienter som behandlats med Mimpara (se avsnitt Biverkningar). Betydande sänkningar av serumkalciumpvärdet sänker tröskelnivån för krampanfall. Serumkalciumpvärdet ska därför övervakas noga hos patienter som får Mimpara, 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 serumkalciumpnivå (se avsnitt Biverkningar).

#### *Samtidig administrering med andra läkemedel*

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

Patienter som får Mimpara ska inte ges etelkalcedid. Samtidig administrering kan leda till grav hypokalcemi.

#### *Allmänt*

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

#### *Testosteronnivån*

Testosteronnivån ligger ofta under normalområdet hos patienter med avancerad njurinsufficiens. I en klinisk studie på dialysbehandlade vuxna patienter med ESRD minskade fritt testosteron med medianvärdet 31,3 % i gruppen med patienter behandlade med Mimpara 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 Mimparabehandlade 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 Mimpara användas 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 serumkalciumvärdet**

Samtidig administrering av andra läkemedel som sänker serumkalciumnivån och Mimpara kan leda till ökad risk för hypokalcemi (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienter som får Mimpara 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 cinakalcefnivån. Mimparadosen kan behöva justeras om en patient som står på Mimpara 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 1 500 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 Mimpara 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 % KI 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 gånger hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

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

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

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

## Graviditet

Kategori B:1.

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). Mimpara skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

## Amning

Grupp IVa.

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

## 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 Mimpara (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 cinacalcetbehandling ansågs föreligga i placebokontrollerade studier och enarmade studier baserat på bästa bevisbedömning av orsakssamband listas nedan med användning av följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

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

| MedDRA-databasen om klassificering av organsystem           | Incidens             | Biverkning  |
|---|----------------------|---|
| Immunsystemet   | Vanliga*             | Överkänslighetsreaktioner   |
| Metabolism och nutrition                                    | Vanliga              | Anorexi<br>minskad aptit  |
| Centrala och perifera nervsystemet                          | Vanliga              | Krampanfall <sup>†</sup><br>yrsel<br>parestesi<br>huvudvärk   |
| Hjärtat   | Ingen känd frekvens* | Förvärrad hjärtsvikt <sup>†</sup><br>QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi <sup>†</sup> |
| Blodkärl  | Vanliga              | Hypotension   |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     | Vanliga              | Övre luftvägsinfektion<br>dyspné<br>hosta   |
| Magtarmkanalen  | Mycket vanliga       | Illamående<br>kräkning  |
|   | Vanliga              | Dyspepsi<br>diarré<br>buksmärta<br>buksmärta - övre<br>Förstoppning   |
| Hud och subkutan vävnad                                     | Vanliga              | Hudutslag   |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       | Vanliga              | Myalgi<br>muskelspasmer<br>ryggsmärta   |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga              | Asteni  |
| Undersökningar  | Vanliga              | Hypokalcemi <sup>†</sup><br>hyperkalemi<br>sänkta testosteronnivåer <sup>†</sup>                                      |

<sup>†</sup>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 Mimpara. Frekvenserna för de enskilda föredragna termerna, inklusive angioödem och urtikaria, kan inte beräknas från tillgängliga data.

#### *Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt*

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

#### *QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi*

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

### d) Pediatrisk population

Säkerheten av Mimpara 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 hypokalciemirelaterad biverkning. I en klinisk prövning hos en pediatrik patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mimpara 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, [www.lakemedelsverket.se](http://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 magsmärta, illamående och kräkningar.

Överdoser av Mimpara 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 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 hyperparatyroidism*

*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 baselinjen var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baselinjen i de 3 studierna var 733 och 683 pg/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinacalcet- respektive placebogrupporna. Vid studiens början behandlades 66 % av patienterna med vitamin D-steroler och > 90 % med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalcium-fosfatprodukt (Ca x P), kalcium- och fosfatnivån iaktogs hos cinacalcetbehandlade jämfört med 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 ≤ 250 pg/ml (≤ 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 ≥ 30 %. Denna effekt var jämförbar över hela det spektrum av iPTH-värden som förelåg vid baselinjen. 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 baselinjen, dialysmetod (PD eller HD), dialysens duration och eventuell behandling med vitamin D-steroler.

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt fosfat, N-telopeptid, bensättning 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 baselinjen och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinacalcet kontra placebo med avseende på minskning av risken för alla dödsorsaker och kardiovaskulära händelser hos 3 883 patienter med sekundär HPT och kronisk njursjukdom som får dialys. Studien uppfyllde inte sitt primära mål att visa en minskning av risken för alla dödsorsaker eller kardiovaskulära händelser inklusive hjärtinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, hjärtsvikt eller perifer vaskulär händelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; p=0,112). Efter justering för

karaktistika vid baslinjen i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

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

Studie 1 var en dubbelblind, placebokontrollerad studie i vilken 43 patienter mellan 6 år och < 18 år randomiserades till att få antingen cinakalcet (n = 22) eller placebo (n = 21). Studien bestod av en 24 veckor lång 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 totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dl för cinakalcetgruppen och 9,9 (0,6) mg/dl för placebogruppen. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinakalcet var 1,0 mg/kg/dygn.

Procentuella andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet ( $\geq 30$  % minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen, vecka 25 till 30) var 55 % i cinakalcetgruppen och 19,0 % i placebogruppen (p = 0,02). Den genomsnittliga serumkalciumnivån under effektutvärderingsfasen var inom normalområdet för gruppen som behandlades med cinakalcet. Studien avslutades i förtid på grund av ett dödsfall relaterat till svår hypokalcemi i cinakalcetgruppen (se avsnitt 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 ( $\geq 30$  % minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen, vecka 17 till 20). En  $\geq 30$  % minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen uppnåddes hos 22 % av patienterna som fick cinakalcet plus standardbehandling och hos 32 % av patienterna som enbart fick standardbehandling.

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

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

*Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism*

I en studie behandlades 46 vuxna patienter (29 med paratyreoideakarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidektomi) med cinacalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoideakarcinom och i genomsnitt 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinacalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumnivån  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

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

## Farmakokinetik

### *Absorption*

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

Efter absorption sjunker cinacalcetkoncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på cirka 6 timmar och en terminal halveringstid på 30-40 timmar. Läkemedlets steady-state-nivå uppnås inom 7 dygn med minimal ackumulation. Farmakokinetiken för 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. Cirka 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 vid cirka 2-6 timmar efter dosering, vilket motsvarar  $C_{\max}$  för cinacalcet. Därefter börjar cinacalcetnivån sjunka och PTH-nivån öka till 12 timmar efter dosering. Därefter undertrycks PTH ungefär i samma grad till slutet av doseringsintervallet en gång dagligen. I kliniska prövningar med Mimpara mättes PTH nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

*Åldre:* det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinacalcet.

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

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

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

En farmakokinetisk populationsanalys utfördes för att utvärdera effekten av demografiska karakteristika. I denna analys hade varken ålder, kön, etnicitet, kroppsytta eller kroppsvikt någon signifikant effekt på cinacalcets farmakokinetik.

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

## 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 iakttoogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iakttoogs hos råtta vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinacalcet har visat sig passera placentbarriären hos kanin.

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

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

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

Varje tablett innehåller 30 mg, 60 mg eller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

### Hjälpämnen med känd effekt:

*Mimpara 30 mg filmdragerade tabletter*

Varje 30 mg tablett innehåller 2,74 mg laktos.

*Mimpara 60 mg filmdragerade tabletter*

Varje 60 mg tablett innehåller 5,47 mg laktos.

*Mimpara 90 mg filmdragerade tabletter*

Varje 90 mg tablett innehåller 8,21 mg laktos.

### Förteckning över hjälpämnen

*Tablettens kärna:* Pregelatiniserad stärkelse (majs), mikrokristallin cellulosa, povidon, kros-povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.

Tablettens dragering: Carnaubavax, Opadry II grön: (Laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid (E171), glyceroltriacetat, indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172)), Opadry färglös: (Hypromellos, makrogol).

## Miljöpåverkan

### Cinacalcet

Miljörisk: Användning av cinacalcet har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Cinacalcet är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Cinacalcet har låg potential att bioackumuleras.

### Detaljerad miljöinformation

#### PEC/PNEC ratio

*Predicted Environmental Concentration (PEC)*

PEC is calculated according to the following formula (1):

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0047 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 31.69 kg (total sold amount API in Sweden year 2017, 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 =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (2)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (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  $0.0047/0.5 \mu\text{g/L} = 0.007$  which would translate into the following environmental risk phrase:

**“Användningen av cinacalcet 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> (Featherhead Minnow) (3) | 24 hour LC50 = 0.183 mg/L<br>48 hour LC50 = 0.125 mg/L<br>72 hour LC50 = 0.089 mg/L<br>96 hour LC50 = 0.085 mg/L<br>96 hour EC05 / LOEC = 0.063 mg/L |
| Acute Toxicity to <i>Daphnia Magna</i> (OECD 202) (4)                    | 24 hour EC50 = 0.23 mg/L (measured)<br>48 hour EC50 = 0.16 mg/L (measured)<br>48 hour NOEC = 0.049 mg/L (measured)                                   |
| Respiratory Inhibition Test Using Activated Sludge (OECD 209) (5)        | 3 hour EC20 = 15.4 mg/L<br>3 hour EC50 = 36.6 mg/L   |



| Study   | Result  |
|---|---|
|   | NOEC = 1 mg/L   |
| Algal Growth Inhibition Study (Selenastum capricornutum) (OECD 201) (6) | 72- and 96-hour EC50 = 0.0191 and 0.0175 mg/L (cell numbers)<br>72- and 96-hour EC50 = 0.0203 and 0.0191 mg/L (area under the growth curve)<br>72- and 96-hour EC50 = 0.0330 and 0.0320 mg/L (growth rates)<br>72- and 96-hour LOEC = 0.0125 mg/L (cell numbers, area under the growth curve and growth rate)<br>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) (7)            | 21-day EC50 (reproductive effects) = 0.065 mg/L<br>NOEC (reproductive effects) = 0.025 mg/L<br>LOEC (reproductive effects) = 0.050 mg/L<br>21-day LC50 (mortality in parents) = 0.14 mg/L<br>NOEC (mortality in parents) = 0.10 mg/L<br>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 (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 (8) | Under the conditions of the study, cinacalcet did not appear to biodegrade based on respirometric measurements.   |
| Sealed Vessel CO <sub>2</sub> Production Test (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) (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<sub>ow</sub> and log D<sub>ow</sub> (see table 3 below). Log K<sub>ow</sub> 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 (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)<br>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<br>Photolysis is not a potential degradation pathway, i.e., does not absorb in UV spectrum wavelengths  |
| Adsorption coefficient ( $K_{oc}$ )(calculated)                  | $\log K_{oc} = 4.03$<br>Calculation by the equation<br>$\log K_{oc} = 0.554 \log K_{ow} + 1.337$  |
| Octanol-water distribution coefficient ( $D_{ow}$ ) (calculated) | $\log D_{ow} = 3.53$<br>Calculation by the following equation<br>$K_{ow} = D_{ow} (1 + 10^{(\text{abs}(\text{pH} - \text{pKa})))}$  |

#### References:

1. FASS, (2012). Environmental classification of pharmaceuticals in [www.fass.se](http://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<sub>2</sub> 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 Vison SciTec Inc, Vancouver, British Columbia, Canada), 2005.
12. Data on file - Amgen Environmental Classification Report dated April 18, 2012.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

Blister: 5 år.

Burk: 5 år.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 30 mg* (Ljusgrön, oval (cirka 9,7 mm lång och 6,0 mm bred), filmdragerad tablett märkt "AMG" på ena sidan och "30" på den andra)

2 x 14 tablett(er) blister, 1872:66, F

14 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

6 x 14 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

30 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 60 mg* (Ljusgrön, oval (cirka 12,2 mm lång och 7,6 mm bred), filmdragerad tablett märkt "AMG" på ena sidan och "60" på den andra)

2 x 14 tablett(er) blister, 3307:80, F

14 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

6 x 14 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

30 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 90 mg* (Ljusgrön, oval (cirka 13,9 mm lång och 8,7 mm bred), filmdragerad tablett märkt "AMG" på ena sidan och "90" på den andra)

2 x 14 tablett(er) blister, 4742:94, F

14 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

6 x 14 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

30 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 30 mg

Filmdragerad tablett 60 mg  
Filmdragerad tablett 90 mg