

**Läkemedel:** Mimpara (cinacalcet)  
**Företag:** Amgen  
**Godkänt för försäljning:** 2004-10-22

#### Utlåtande från Läksaks expertgrupp för medicinska njursjukdomar

Cinacalcet sänker halterna av parathormon i plasma hos hemodialyspatienter med sekundär hyperparathyroidism (HPT); kalcium- och fosfathalterna sänks också något.

Dokumentationen avseende patientnytta (effekter på viktiga frakturtyper eller utveckling av hjärt-kärlsjukdom) är ännu mycket begränsad.

Gastrointestinala biverkningar är relativt vanliga (>10%) och hypokalcemi kan uppträda. Behandlingen är mycket dyr och tenderar att bli kronisk.

Cinacalcet bör tills vidare endast ges till hemodialyspatienter med uttalad HPT med hyperkalcemi där andra åtgärder inte givit effekt. I svårbehandlade fall bör kirurgi övervägas.

## Cinacalcet sänker PTH-värdena men patientnyttan är oklar

### Sammanfattning

Sekundär hyperparatyroidism är ett stort kliniskt problem hos njursviktspatienter och leder till hyperkalcemi, påverkan på skelettet samt ökad kardiovaskulär morbiditet. Någon riktigt bra farmakologisk behandling för detta tillstånd har tidigare inte funnits.

Cinacalcet (Mimpara) är en ny typ av farmakologisk behandling som genom påverkan på kalciumreceptorernas känslighet i paratyroideakörteln minskar insöndringen av parathormon (PTH) i blodet. I Fas II och III studier har man sett måttliga minskningar av biokemiska markörer som speglar hyperparatyroidism, det vill säga lägre nivåer av PTH, kalcium och fosfat. Av dessa biokemiska markörer är hyperfosfatemi den riskfaktorn som är starkast associerad med mortalitet hos dialyspatienter. Cinacalcet påverkar framför allt PTH-nivåerna medan sänkningen av fosfat är mindre uttalad.

Doseringen titreras individuellt och är 30-180 mg/dag vid dialysbehandlad njursvikt och upp till 360 mg/dag vid paratyroideakarcinom. Data om effekter på skelettet är ofullständiga, och studierna har inkluderat för få patienter för att bedöma eventuella effekter på hjärt-kärlsjukdom.

Cinacalcet är en dyr behandling. Årskostnaden är 22 000–228 000 kr per patient (beroende på dosering). Studier som visar verklig patientnytta (effekter på osteoporos, relevanta frakturer och effekter på hjärt-kärlsjukdom) efterlyses.

## Bakgrund

Nivåerna av joniserat kalcium i kroppen styr en rad viktiga biokemiska processer och normalt håller sig koncentrationerna av kalcium inom ett mycket snävt intervall. Kalciummetabolismen styrs framför allt av parathormon (PTH) och aktivt 1,25 dihydroxivitamin D. Aktivering av vitamin D sker genom två hydroxyleringar varav den första sker i levern och den andra i njuren. Aktivt vitamin D höjer kalciumnivåerna framför allt genom ökad absorption av kalcium från tarmen. PTH höjer nivåerna genom att stimulera benresorptionen och genom en direkt kalciumsparande effekt i njuren, samt genom aktivering av vitamin D.

Vid njursvikt drabbas de flesta patienter av hypokalcemi på grund av en minskad aktivering av vitamin D i njuren, vilket leder till nedsatt kalciumabsorption i tarmen. Vid njursvikt sker även fosfatretention på grund av minskad fosfatutsöndring. Hypokalcemi och hyperfosfatemin triggar frisättning av parathormon (PTH), varför många njursviktspatienter med tiden utvecklar en sekundär hyperparatyroidism. Vid hyperparatyroidism sker en PTH-inducerad ökning av benresorptionen vilket ger upphov till osteoporos och risk för frakturer. Patienterna har initialt en normokalcemi men utvecklar på sikt hyperkalcemi på grund av upphävd vitamin D styrd reglering av PTH och utveckling av endokrint aktiva adenom i paratyroidea. Adenomen kan i enstaka fall vidareutvecklas till maligna adenocarcinom. Symtom på hyperkalcemi är ökad törst, trötthet och psykiska besvär. Hyperkalcemin bidrar också till mjukdelsförkalkningar, kärlförkalkningar samt ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar och död.

För att förebygga dessa tillstånd behandlas alla njursviktspatienter med aktivt vitamin D samt någon form av fosfatbindare, vanligen kalciumsalter (kalciumkarbonater eller kalciumacetat) eller det nyare preparatet sevelamer. Man ger samma behandling om patienterna redan har utvecklat en sekundär hyperparathyroidism då inget annat behandlingsalternativ än kirurgiskt tidigare funnits. Behandlingen innebär en balansgång mellan att försöka hålla nere PTH-nivåerna och inte förvärra hyperkalcemin genom överbehandling med kalciumsalter och vitamin D.

Vid uttalad hyperparatyroidism behandlas patienterna kirurgiskt med paratyroidektomi. Man kan välja att spara en halv körtel av de ursprungliga fyra för att ha kvar en viss PTH produktion. Man kan också spara och frysa ner körtelvävnad som kan reimplanteras till exempel på patientens underarm vid behov [1].

Cinacalcet är ett nytt läkemedel som kan minska nivåerna av PTH i blodet. Läkemedlet gör de kalciumavkännande receptorerna i paratyroidea mer känsliga för kalcium vilket leder till en minskad insöndring av PTH till blodet.

## Indikation

Cinacalcet är godkänt för behandling av sekundär hyperparatyreoidism hos patienter med dialysbehandlad njurinsufficiens samt för behandling av hyperkalcemi hos patienter med inoperabelt paratyreoideakarcinom [2].

## Kontraindikationer

Cinacalcet är kontraindicerat vid överkänslighet mot läkemedlet eller mot något hjälpämne.

## Dosering

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Dosen bör titreras upp med ungefär 30 mg var tredje vecka tills man nått en maximal dygnsdos om 180 mg eller tills målvärde av parathormon (PTH) uppnåts. Detta är 150-300 pg/ml hos dialyspatienter, uppmätt som intakt PTH (iPTH). Prov för bestämning av PTH-nivåerna ska tas minst 12 timmar efter dosering av cinacalcet.

Mediandosen i de tre viktigaste Fas III studierna var 90 mg, men en tredjedel av alla patienterna stod på maxdosen 180 mg [3]. I två senare Fas IIIb studier var den genomsnittliga mediandosen endast 48 mg [4]. Man har i dessa studier kunnat minska dosen av cinacalcet genom att alltid ta tablettens samtidigt med föda vilket ger en klart förbättrad absorption av cinacalcet från tarmen (från cirka 20 procent till 50–80 procent).

Vid behandling av hyperkalcemi hos patienter med paratyreoideakarcinom rekommenderas 90 mg tre till fyra gånger dagligen för att normalisera kalciumvärdena.

## Farmakologiska data

### Farmakokinetik

Endast cirka 20–25 procent av cinacalcet absorberas i mag-tarm kanalen hos fastande patienter, men i samband med måltid ökar biotillgängligheten till cirka 50–80 procent. Maximal plasmakoncentration av cinacalcet uppnås efter ca 2–6 timmar. Efter absorptionen faller koncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på cirka sex timmar och en terminal halveringstid på 30–40 timmar. Läkemedlets koncentrationsjämvikt uppnås inom sju dygn. Proteinbindningsgraden i plasma är 97 procent [2].

Cinacalcet metaboliseras i levern till inaktiva metaboliter genom oxidering och efterföljande konjugering. Cinacalcet metaboliseras framför allt av CYP3A4 men även av CYP1A2. Elimineringen av metaboliterna är till största delen renal (80 %).

## Farmakodynamik

Nivåerna av PTH-insöndring från paratyroidea regleras via kalciumavkännande receptorer på paratyroideas huvudceller. Cinacalcet är ett så kallat calcimimetikum och påverkar de kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium via alloster reglering. Det innebär att cinacalcet binder till en annan del av receptorn än den aktiva ytan och förändrar konfigurationen av receptorn så att affiniteten för den naturliga liganden, i detta fall kalcium, förändras. Insöndringen av PTH från paratyroidea minskar i och med detta och kalciumnivåerna i blodet sjunker.

## Kliniska studier

Godkännandet av cinacalcet grundas på tre sex-månaders multicenter, randomiserade, dubbel-blinda och placebokontrollerade kliniska studier [5,6]. Sammanlagt 1136 dialysbehandlade patienter med njurinsufficiens och okontrollerad sekundär hyperparatyroidism fick ”standardbehandling” med vitamin D och fosfatbindare, samt tilläggsbehandling med cinacalcet eller placebo.

Två av studierna hade identisk design och sammanlagt randomiserades 370 patienter till placebo och 371 till cinacalcet [5]. Patienterna fick cinacalcet eller placebo i ett endosförfarande där man ökade dosen cinacalcet var tredje vecka från 30 mg dagligen till 60, 90, 120 eller 180 mg. Dosen ökades inte om PTH-nivåerna sjönk under 200 pg/ml eller S-Ca under 1,95 mM. Inga restriktioner förekom gällande dos eller val av fosfatbindare i grundbehandlingen. Vitamin D dosen höjdes om PTH-nivåerna steg med 50 procent, vid S-Ca <2,1 mM eller vid symptom på hypokalcemi. Vitamin D dosen reducerades vid S-Ca  $\geq 2,75$ , S-fosfat  $\geq 2,1$  mM eller PTH <100 pg/ml.

I den tredje studien ingick totalt 395 patienter med njursvikt som behandlades med hemodialys (HD) eller peritonealdialys (PD) [6]. De randomiserades till antingen placebo (89 HD, 12 PD) eller cinacalcet (260 HD, 34 PD) med dosering och övrig behandling som i de ovannämnda studierna.

Primärt effektmått i de tre studierna var att uppnå PTH <250 pg/mL vilket i de två första studierna uppnåddes till 32 procent och 35 procent i cinacalcetgrupperna jämfört med 1 procent och 5 procent i placebogrupporna (samtliga värden är medianvärden). I den tredje studien uppnåddes effektmåttet till 28 procent jämfört med 5 procent. Cinacalcet reducerade även signifikant nivåerna av kalcium, fosfat samt kalcium-fosfat produkten i alla tre studierna [7]. Sammanfattning av data redovisas i tabell 1. De etablerade riktlinjerna från The National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-K/DOQI) är PTH  $\leq 300$  pg/ml, det vill säga något högre värden än de primära effektmåttet i studierna. Dessa värden uppnåddes hos 56 procent av cinacalcetpatienterna i de tre studierna och hos 10 procent av placebopatienterna.

Det finns ytterligare en del mindre kliniska studier som visar på liknande resultat med signifikanta minskningar av PTH-nivåer, kalcium- och fosfatvärden [8,9].

De flesta studier har bara pågått i sex månader. Det får anses som en relativt kort period med tanke på att cinacalcetbehandlingen i många fall förväntas vara livslång om inte patienterna genomgår en lyckad njurtransplantation alternativt att paratyroidektomi utförs. Det finns dock en ”extension, open-label” studie där patienterna följts i upp till tre års tid [10]. Från den ursprungliga studien var det tio procent av patienterna (17 av 170) som inte gick vidare till långtidsstudien på grund av biverkningar. Illamående var den vanligaste orsaken (7 av 17 patienter). De övriga som inte gick vidare berodde på andra orsaker som njurtransplantation, paratyroidektomi, bristande compliance, död mm. I den förlängda ”open-label” studien visade det sig att cirka 55 procent av sammanlagt 59 patienter hade PTH-nivåer <300 pg/ml efter två år. Behandlingen tolererades väl. Ytterligare 16 patienter följdes i upp till tre år med samma bibehållna effekt.

**Tabell 1. Sammanställning av resultat från de tre FAS III studierna**

	Studie 1		Studie 2		Studie 3	
	Placebo N=205	Cinacalcet N=205	Placebo N=165	Cinacalcet N=166	Placebo N=101	Cinacalcet N=294
PTH (pg/ml) Utgångsvärde	535	537	556	547	670	703
PTH (pg/ml) Slutvärde	563	275	592	238	737	339
PTH förändring i %	+3,8	-48,3	+8,4	-54,1	+2,3	-48,2
Ca (mg/dl) Utgångsvärde	9,8	9,8	9,9	10,0	9,9	9,8
Ca (mg/dl) Slutvärde	9,9	9,1	9,9	9,1	10,0	9,1
Ca-värde förändring i %	+0,5	-5,5	+0,1	-7,4	+ 0,3	-6,0
Fosfat (mg/dl) Utgångsvärde	6,3	6,1	6,1	6,0	6,1	6,0
Fosfat (mg/dl) Slutvärde	6,0	5,6	5,9	5,1	5,6	5,3
Fosfat-värde förändring i %	-1,0	-9,0	-2,4	-12,4	-5,6	-8,6
Primär endpoint (PTH <250 pg/ml)	1 %	32 %	5 %	35 %	5 %	28 %

Samtliga värden är medianvärden

Källa: Dokument från FDA [7].

### Effekter på skelettet, hjärkärlsjukdom, morbiditet och mortalitet

I olika njursviktsmodeller i råttor har positiva effekter på skelettet rapporterats vid behandling med calcimimetika [11]. Hos dialysbehandlade patienter saknas emellertid övertygande studier som visar att cinacalcet påverkar skelettet positivt.

Effekten på skelettet har studerats med hjälp av benbiopsier som togs på sammanlagt 19 cinacalcetbehandlade patienter och jämfördes med placebo. Inga signifikanta skillnader gentemot placebo kunde påvisas, men en tendens till minskad benomsättning och minskad märgfibros noterades i cinacalcetgruppen [3]. Man har i en annan studie visat en signifikant ökning av helkroppsben tätheten efter cinacalcetbehandling (N=71) jämfört med placebobehandling men någon signifikant skillnad på de enskilda mätställena kunde inte påvisas [3]. I ytterligare en studie visades att biokemiska markörer på benmetabolismen (benspecifikt ALP och N-telopeptid) ökade i cinacalcetgruppen medan benmineraldensiteten var oförändrad [7].

Man har i en artikel sammanställt data från fyra randomiserade, dubbel-blinda, placebokontrollerade studier (N=1184) med liknande design och i efterhand analyserat effekterna på hjärtkärlsjukdom, frakturfrekvens och annan morbiditet samt mortalitet [12]. Författarna påpekar dock att studierna designades enbart för att fastställa effekter på biokemiska markörer. Det bör även poängteras att samtliga författare har någon form av anknytning till företaget Amgen, antingen som anställda eller genom att de fått finansiellt stöd från företaget. Resultatet av studien visar en statistiskt signifikant reduktion av risken för paratyroidektomi (RR 0,07; 95 % CI 0,01–0,55), frakturer (RR 0,46; CI 0,22–0,95) och sjukhusvårdad hjärtkärlsjukdom (0,61, CI 0,43–0,86) bland de cinacalcetbehandlade patienterna men mortaliteten påverkades inte. Som hjärtkärlsjukdom räknades ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, arrytmier, stroke och sjukdom i perifera kärl. Man har dock följt för få patienter under för kort tid för att man ska kunna dra några relevanta slutsatser gällande hjärt-kärlsjukdom (697 patienter följdes i 6-12 månader) och studierna har varit inriktade på andra primära mätvariabler än förekomst av hjärt-kärlsjukdom. Beträffande frakturer var det i kontrollgruppen en övertalning av frakturer i övre extremiteter och revben (13 stycken) jämfört med i cinacalcetgruppen (en (1)). Däremot var motsvarande siffror för frakturer i nedre extremiteter, höft, femur och tibia, som oftast är allvarligare och går med fler komplikationer, hela 11 stycken i cinacalcetgruppen jämfört med 7 stycken i kontrollgruppen.

I en Cochrane review från oktober 2006 har man sammanställt resultaten från publicerade kliniska studier [13]. Man kommer fram till att cinacalcet har tydliga effekter på biokemiska markörer som PTH och kalcium. Det finns dock än så länge inte tillräckligt med data som visar att cinacalcet verkligen ger positiva effekter på skelettet, hjärtkärlsjukdom eller övrig morbiditet och mortalitet.

Läkemedelsverkets bedömning är att cinacalcets effekter på skelettet och på förkalkningar i kärl och mjukdelar inte är tillräckligt studerade [3].

### **Behandling hos icke dialysbehandlade njursviktpatienter**

Det finns två mindre studier där patienter med icke dialysbehandlad njursvikt med sekundär hyperparatyroidism behandlades med cinacalcet (antal cinacalcetbehandlade n=27 resp n=31) [15,3]. Även i dessa studier åstadkom man en sänkning av PTH värdena med cinacalcet men patienternas fosfatvärden steg signifikant och riskerna för hypokalcemi ökade. Då alldeles för få personer studerats är underlaget för litet för att rekommendera cinacalcetbehandling för denna patientkategori. Medlet är inte godkänt på denna indikation.

### **Cinacalcet vid paratyroideacancer**

Cinacalcet är även godkänt för behandling av hyperkalcemi vid paratyroideacancer. Det är inte något alternativ till kirurgisk behandling men kan användas när operation eller reoperation av olika anledningar inte är möjlig. Vare sig strålning eller cytostatikabehandling har visat sig vara särskilt effektivt vid spridd paratyroideacancer [16].

Paratyroideacancer är ett mycket sällsynt tillstånd och den kliniska erfarenheten av cinacalcetbehandling begränsas till 21 patienter. Av dessa uppnådde 15 patienter effekt, definierad som en sänkning av S-Ca med minst 0,25 mM vid slutet av titreringsfasen. Hos enstaka patienter uppnåddes betydande sänkningar av S-Ca [17].

### **Beslut från LFN**

Enligt Läkemedelsförmånsnämndens (LFN) beslut från mars 2005 beviljades subvention för Mimpara till och med mars 2007 och sedan ålades företaget att presentera mer data om effekter vid långtidsbehandling och mätningar av patienternas livskvalitet [14]. Man ville också ha ett bättre underlag för att bedöma om läkemedlet var kostnadseffektivt under svenska förhållanden. Nu har LFN beviljat subvention av Mimpara (2007-03-07) tills vidare med stöd av nya data som företaget presenterat. LFN skriver bland annat i sitt nya utlåtande att ”tillägg av Mimpara minskar risken för hjärtkärl sjukdom och fraktrur” [14]. Detta påstående baseras troligtvis på metaanalysen gjord av Cunningham et al [12]. Som tidigare nämnts visar denna analys att antalet frakturer i de övre extremiteterna och revbenen minskade med cinacalcetbehandling medan antalet frakturer i de nedre extremiteterna var något högre med cinacalcet! Dessutom är underlaget alldeles för litet för att man ska kunna dra några slutsatser om effekter på hjärt-kärl sjukdom. Vad gäller långtidsstudier publicerad form finns endast de data som presenteras i referens tio, det vill säga 59 patienter följdes i i två år och 16 patienter följdes i tre år.

### **Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna var illamående och kräkningar som var av lindrig till måttlig karaktär och i de flesta fall övergående [2,3]. Även myalgi och hypokalcemi rapporterades.

Elva patienter fick lokaliserade eller generella kramper jämfört med två i placebogrupper (n=1126 varav 656 behandlats med cinacalcet). Fem av de elva hade låga kalciumvärden vilket skulle kunna förklara kramperna i dessa fall. Att cinacalcet skulle ha en direkt CNS-effekt som sänker kramptröskeln kan dock inte uteslutas.

En reduktion av testosteronnivåerna har noterats (medianreduktion med cinacalcet 32 procent, med placebo 16 procent) men den kliniska signifikansen av detta är ännu ej undersökt.

Tre av 19 patienter som genomgick benbiopsi visade en bild som vid adynamisk bensjukdom (lägre benomsättning än normalt) jämfört med 1 av 13 patienter i placebogruppen. Hos två av de tre kunde fyndet förklaras av en alltför kraftig sänkning av PTH-nivåerna (<100 pg/mL) medan immobilisering och hyperkalcemi ansågs kunna förklara de två andra.

### Biverkningar listade i FASS [2]:

	<b>organsystem</b>	<b>biverkning</b>
Vanliga (1/10-1/100)	metabolism och nutrition nervsystemet hud och subkutan vävnad muskuloskeletala system allmänna system	anorexi yrsel, parestesi utslag myalgi asteni hypokalcemireduktion av testosteronnivåer
Mindre vanliga (1/100-1/1000)	nervsystemet mag-tarm kanalen	konvulsioner dyspepsi

### Interaktioner

Cinacalcet metaboliseras framför allt av CYP3A4 men även av CYP1A2. *In vitro* studier har visat att cinacalcet är en potent hämmare av CYP2D6, men är varken en hämmare eller inducerare av några andra CYP enzymer.

Ketoconazol är ett antimykotikum som är en stark hämmare av CYP3A4. Vid samtidig administrering av ketoconazol ökade max-koncentrationerna av cinacalcet i plasma till mer än det dubbla. När cinacalcet gavs tillsammans med det tricykliska antidepressiva medlet amitriptylin som metaboliseras via CYP2D6 ökade koncentrationerna av amitriptylin och den aktiva metaboliten nortriptylin med i genomsnitt 20 procent [3].

Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinacalcet var 36–38 procent högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Hos patienter som börjar eller slutar röka kan man därför behöva justera dosen [2].

Utöver dessa studier har ytterligare ett fåtal interaktionsstudier gjorts. I dessa studier har man funnit att vare sig warfarin, sevelamer, kalcium karbonat eller pantoprazol har några farmakokinetiska interaktioner med cinacalcet [2,3].

### Graviditetsdata

Kliniska data angående cinacalcetbehandling hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier har inte visat några direkt skadliga effekter på fostret eller negativa



effekter vid förlossning. I studier på dräktiga råttor noterades nedsatt fostervikt vid toxiska doser av cinacalcet [2,3].

## Kostnad

En månadsförbrukning av cinacalcet (Mimpara) i dygnsdosen 90 mg kostar 4741 kr. Det innebär en årlig kostnad på 56 892 kr. I de kliniska Fas III studierna var mediandosen hos de behandlade patienterna 90 mg men vissa patienter behövde bara 30 mg medan mer än var tredje patient krävde maxdosen, det vill säga 180 mg, för att nå målvärdena av PTH. Vid den lägsta dosen får man en årskostnad om 22 000 kr medan maxdosen innebär en årskostnad på nästan 114 000 kr.

I två ännu opublicerade FAS IIIb studier, OPTIMA och SENSAR, visar man att kostnaderna nästan var likvärdiga för en patient som står på cinacalcet och en som står på standardbehandling med vitamin D och fosfatbindare [4,18]. Detta berodde bland annat på att patienter som stod på cinacalcet kunde minska dosen av vitamin D och av den relativt dyra fosfatbindaren sevelamer. Dessutom var den genomsnittliga dosen av cinacalcet i dessa studier endast 48 mg, det vill säga betydligt lägre än i de tidigare FAS III studierna, tack vare att tabletten togs samtidigt med föda vilket ger en klart förbättrad absorption av cinacalcet.

Man har på företaget gjort en kostnadsanalys utifrån FAS IIIb studierna som visar att läkemedelskostnaderna under sex månader per patient är 37 304 kr för cinacalcet jämfört med 33 379 för standardbehandling [19]. Detta förutsätter att patienterna alltid tar medicinen tillsammans med föda och att man minskar doserna av fosfatbindare och vitamin D när fosfat- och kalciumvärdena i blodet sjunker. Relevansen av beräkningen för svensk sjukvård är oklar.

## Patientnytta

I en analys där man sammanställt biokemiska data från sammanlagt 40 538 dialysbehandlade njursviktpatienter visas att den största riskfaktorn för död hos dialysbehandlade patienter var hyperfosfatemi [20]. Korrelationen mellan hyperkalcemi och död respektive för höga PTH värden och död uppvisade inte samma starka samband. Utifrån dessa data kan man dra slutsatsen att det är viktigare att normalisera patienternas fosfatvärden än deras PTH-värden. Cinacalcets mest uttalade effekt är sänkningen av PTH-nivåerna medan sänkningen av fosfatvärdena inte är lika uttalad. Detta i kombinationen med sparsam dokumentation kring cinacalcets effekter på skelettet och hjärtkärlsjukdom gör att man får anse att patientnyttan med cinacalcet fortfarande inte är klarlagd.

Linda Björkhem Bergman  
Leg läk, Med Dr

Birgitta Norstedt Wikner  
Bitr. överläkare

Paul Hjemdahl  
Överläkare, Professor

Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset (Solna)

## Referenser

1. Werner S. Endokrinologi. 1:st ed. Stockholm: Liber; 2004. p. 195-96.
2. Amgen. Produkresumé, Mimpara. Fass.se [www] Läkemedelsindustriföreningen. (Hämtat december 2006) Hämtat från [www.fass.se](http://www.fass.se).
3. Läkemedelsverket. Mimpara. Produktmonografi. Information från Läkemedelsverket 2005;16(1).
4. Perrault, L. et al. Use of cinacalcet (Mimpara/Sensipar) to control mineral metabolism in patients with end-stage renal disease (ESRD) on dialysis complicated by secondary hyperparathyroidism (SHPT): A cost-consequence analysis of cinacalcet versus standard of care (SC) 2006. *Abstract XLIII ERA-EDTA Congress (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) – Glasgow, July 15-18, 2006*
5. Block GA. The impact of calcimimetics on mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2003(87):S131–6.
6. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:800–7.
7. Amgen. Sensipar (cinacalcet hcl) Tablets. Approved label. Drugs@FDA [www] FDA. Hämtat från [www.fda.gov/cder/foi/](http://www.fda.gov/cder/foi/)
8. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135–41.
9. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCary LC, Liu W et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:575–83.
10. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, Adler S, Rosansky SJ, Urena-Torres P et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2186–93.
11. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: Calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16:873–9
12. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793–800.
13. Strippoli GF, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4): CD006254.
14. [www.Lfn.se](http://www.Lfn.se). Sök på ”Mimpara”
15. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46: 58–67.
16. Shane E. Clinical review 122: parathyroid carcinoma. *J. Clin Endocrinol metab.* 2001; 86:485–93
17. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:494–503.

18. Schaefer RM et al. The Sensor study: A study to evaluate the efficacy of administering cinacalcet with the first meal after dialysis. *Abstract XLIII ERA-EDTA Congress (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) – Glasgow, July 15-18, 2006*
19. Mail från Susanne Fagerstedt Bühler, Health Economics Manager, Amgen.com
20. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2208–18