

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 30, 60 of 90 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 30, 60 of 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Hulpstoffen:

Elke 30 mg tablet bevat 2,74 mg lactose.

Elke 60 mg tablet bevat 5,47 mg lactose.

Elke 90 mg tablet bevat 8,21 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lichtgroene, ovale, filmomhulde tabletten met de opdruk "AMG" op de ene zijde en "30, 60 of 90" op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van secundaire hyperparathyroïdie (HPT) bij dialysepatiënten met ernstig nierfalen (End Stage Renal Disease; ESRD).

Mimpara kan worden gebruikt als onderdeel van een therapeutisch regimen dat, waar van toepassing, fosfaatbinders en/of vitamine-D-sterolen kan bevatten.(zie rubriek 5.1)

Reductie van hypercalciëmie bij patiënten met:

- parathyroidcarcinoom.
- primaire HPT waarbij parathyroidectomie op basis van serumcalciumconcentraties (zoals bepaald door relevante behandelingsrichtlijnen) geïndiceerd zou zijn, maar waarbij parathyroidectomie klinisch niet mogelijk of gecontraïndiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toedieningSecundaire hyperparathyroïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosis voor volwassenen is 30 mg eenmaal daags. Mimpara dient elke 2 tot 4 weken te worden getitreerd tot een maximumdosis van 180 mg eenmaal daags om bij dialysepatiënten een iPTH (intact parathyroïd hormoon, PTH) streefwaarde te bereiken van 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l). PTH concentraties dienen niet eerder dan 12 uren na een dosis Mimpara te worden bepaald. De huidige behandelingsrichtlijnen dienen te worden geraadpleegd.

PTH dient 1 tot 4 weken na start of na dosisaanpassing van Mimpara te worden bepaald. Tijdens de onderhoudsbehandeling dient PTH ongeveer om de 1-3 maanden gecontroleerd te worden. Voor het meten van PTH-concentraties kan zowel de intacte PTH (iPTH) als de biologisch intacte PTH (biPTH) worden gebruikt; de relatie tussen iPTH en biPTH wordt niet gewijzigd door de behandeling met Mimpara.

Gedurende dosistitratie dienen de serumcalciumconcentraties regelmatig en binnen 1 week na start of na dosisaanpassing van Mimpara te worden gevolgd. Nadat de onderhoudsdosis is bepaald, dient de serumcalciumconcentratie ongeveer maandelijks te worden bepaald. Wanneer serumcalciumconcentraties dalen

tot onder het normale bereik, dient gepaste actie te worden genomen, inclusief aanpassing van co-medicatie (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten

Mimpara wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosis Mimpara voor volwassenen is 30 mg tweemaal daags. De dosis Mimpara dient om de 2 tot 4 weken getitreerd te worden door middel van sequentiële doses van 30 mg tweemaal daags, 60 mg tweemaal daags, 90 mg tweemaal daags en 90 mg drie- of viermaal daags zoals benodigd om de serumcalciumconcentratie te reduceren tot op of onder de bovengrens. De maximale in klinische studies gebruikte dosis was 90 mg viermaal daags.

De serumcalciumconcentratie dient binnen 1 week na start of na dosisaanpassing van Mimpara te worden bepaald. Zodra de onderhoudsdoses zijn vastgesteld, dient de serumcalciumconcentratie om de 2 tot 3 maanden te worden bepaald. Na titratie tot de maximale dosis Mimpara dient de serumcalciumconcentratie periodiek te worden gevolgd; als klinisch relevante reductie in de serumcalciumconcentratie niet worden gehandhaafd, dient stopzetting van de therapie met Mimpara te worden overwogen (zie rubriek 5.1).

Kinderen en adolescenten

Mimpara wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Aanpassing van de startdosis is niet nodig. Mimpara dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis en de behandeling dient nauwlettend gevolgd te worden tijdens dosistitratie evenals tijdens onderhoudsbehandeling met Mimpara (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Toedieningsweg

Voor orale toediening. Aanbevolen wordt Mimpara in te nemen met voedsel of kort na een maaltijd, daar studies hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van cinacalcet tijdens inname met voedsel verhoogd is (zie rubriek 5.2).

Tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gebroken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

Tijdens drie klinische studies bij dialysepatiënten met chronische nierziekte (CKD), rapporteerde 5% van de patiënten in zowel de Mimpara- als placebogroepen bij aanvang een voorgeschiedenis van convulsies. Tijdens deze studies werden bij 1,4% van de met Mimpara behandelde patiënten en 0,4% van de met placebo behandelde patiënten convulsies waargenomen. Hoewel de grondslag voor het gerapporteerde verschil in percentage convulsies niet duidelijk is, wordt de drempel voor convulsies verlaagd door significante dalingen in serumcalciumconcentraties.

Hypotensie en/of het verergeren van hartfalen

Bij post-marketing observaties van de veiligheid werden geïsoleerde idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of het verergeren van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met een hartfunctiestoornis, waarbij een causaal verband met cinacalcet niet volledig kon worden uitgesloten en wat gemedieerd kan zijn door verlagingen in

serumcalciumconcentraties. Gegevens uit klinische studies toonden aan dat hypotensie voorkwam bij 7% van de patiënten behandeld met cinacalcet en bij 12% van de patiënten behandeld met placebo. Hartfalen kwam voor bij 2% van de patiënten die cinacalcet of placebo kregen.

Serumcalciumconcentratie

Behandeling met Mimpara mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met een serumcalcium-concentratie (gecorrigeerd voor albumine) onder de ondergrens van het normale bereik. Daar cinacalcet de serumcalciumconcentratie verlaagt, dienen patiënten nauwlettend te worden gevolgd op het optreden van hypocalciëmie (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met CKD die dialyse ondergingen en Mimpara kregen toegediend, waren 4% van de serumcalciumconcentraties lager dan 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Bij hypocalciëmie kunnen calcium bevattende fosfaatbinders, vitamine-D-sterolen en/of aanpassing van calciumconcentraties in de dialysevloeistof worden gebruikt om de serumcalciumconcentratie te verhogen. Als de hypocalciëmie aanhoudt, verlaag dan de dosis of stop de toediening van Mimpara. Potentiële symptomen van hypocalciëmie kunnen paresthesiën, myalgieën, kramp, tetanie en convulsies omvatten.

Cinacalcet is niet aangewezen bij patiënten met CKD die geen dialyse ondergaan. Klinische studies hebben aangetoond dat patiënten met CKD die geen dialyse ondergaan en behandeld worden met cinacalcet een verhoogd risico hebben op hypocalciëmie (serumcalciumconcentraties < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]) in vergelijking met patiënten met CKD die dialyse ondergaan en met cinacalcet behandeld worden, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline calcium waarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

Algemeen

Adynamische botziekte kan zich ontwikkelen als PTH-concentraties chronisch onderdrukt worden tot onder ongeveer 1,5 keer de bovengrens van normaal volgens de iPTH-bepaling. Wanneer bij met Mimpara behandelde patiënten de PTH-concentraties dalen tot onder het aanbevolen streefbereik, dient de dosis Mimpara en/of vitamine-D-sterolen te worden verlaagd of de therapie gestaakt.

Testosteronconcentraties

Bij patiënten met nierfalen zijn testosteronconcentraties vaak lager dan normaal. In een klinische studie bij ESRD-patiënten die dialyse ondergingen waren de vrije testosteron-concentraties na een behandeling van 6 maanden verlaagd met 31,3% (mediaan) bij de met Mimpara behandelde patiënten en met 16,3% (mediaan) bij de met placebo behandelde patiënten. Een open-label verlenging van deze studie toonde geen verdere verlagingen aan in de vrije en totale testosteron-concentraties over een periode van 3 jaar bij met Mimpara behandelde patiënten. De klinische significantie van deze verlagingen in serumtestosteronconcentraties is onbekend.

Leverfunctiestoornis

Gezien de mogelijkheid voor 2 tot 4 keer hogere cinacalcet plasmaconcentraties bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughclassificatie), dient Mimpara met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt te worden en dient de behandeling nauwlettend te worden gevolgd gedurende de behandeling met Mimpara (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactoseonverdraagzaamheid, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op cinacalcet

Cinacalcet wordt ten dele gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4. Gelijktijdige toediening van tweemaal daags 200 mg ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A4, veroorzaakte ongeveer een 2-voudige verhoging in cinacalcetconcentraties. Aanpassing van de dosis Mimpara kan noodzakelijk zijn wanneer een patiënt die Mimpara ontvangt, begint of stopt met een behandeling met een sterke remmer (bv. ketoconazol, itraconazole, telithromycine, voriconazol, ritonavir) of een inductor (bv. rifampicine) van dit enzym (zie rubriek 4.4).

In vitro gegevens duiden er op dat cinacalcet deels door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd. Roken induceert CYP1A2; er is waargenomen dat de klaring van cinacalcet bij rokers 36-38% hoger was in vergelijking met niet-rokers. Het effect van CYP1A2 remmers (bv. fluvoxamine, ciprofloxacine) op de plasmaconcentratie van cinacalcet is niet onderzocht. Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn als een patiënt begint of stopt met roken of als wordt gestart of gestopt met een gelijktijdige behandeling met sterke CYP1A2 remmers.

Calciumcarbonaat: De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet tijdens gelijktijdige toediening van calciumcarbonaat (enkelvoudige dosis van 1500 mg).

Sevelamer: De farmacokinetiek van cinacalcet werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van sevelamer (2400 mg driemaal daags).

Pantoprazol: De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet tijdens gelijktijdige toediening van pantoprazol (eenmaal daags 80 mg).

De effecten van cinacalcet op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die door het enzym P450 2D6 (CYP2D6) worden gemetaboliseerd: cinacalcet is een sterke remmer van CYP2D6. Aanpassing van de dosis van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen noodzakelijk zijn wanneer Mimpara wordt toegediend met afzonderlijk getitreerde geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (bv. flecaïnide, propafenon, metoprolol gegeven bij hartfalen, desipramine, nortriptyline, clomipramine) (zie rubriek 4.4).

Desipramine: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags 90 mg cinacalcet met 50 mg desipramine, een tricyclisch antidepressivum die primair door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, verhoogde de blootstelling aan desipramine significant met een factor 3.6 (90% CI 3,0; 4,4) bij CYP2D6 snelle metaboliseerders.

Warfarine: multiële orale doses cinacalcet hadden geen invloed op de farmacokinetiek of farmacodynamiek (gemeten door middel van protrombinetijd en stollingsfactor VII) van warfarine.

Het ontbreken van effect van cinacalcet op de farmacokinetiek van R- en S-warfarine evenals het ontbreken van auto-inductie na veelvuldige dosering in patiënten geeft aan dat cinacalcet geen inductor is van CYP3A4, CYP1A2 of CYP2C9 bij mensen.

Midazolam: Gelijktijdige toediening van cinacalcet (90 mg) met oraal toegediend midazolam (2 mg), een CYP3A4 en CYP3A5 substraat, veranderde de farmacokinetiek van midazolam niet. Deze gegevens suggereren dat cinacalcet geen effect heeft op de farmacokinetiek van die klassen van geneesmiddelen die door CYP3A4 en CYP3A5 gemetaboliseerd worden, waartoe bepaalde immunosuppressiva met inbegrip van cyclosporine en tacrolimus behoren.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van cinacalcet bij zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op directe schadelijke effecten op de zwangerschap, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. In studies met zwangere ratten en konijnen werd geen embryonale/foetale toxiciteit gezien met uitzondering van afgenomen foetaal lichaamsgewicht bij ratten, in doses die in verband worden gebracht met toxiciteit voor de moeder (zie rubriek 5.3). Mimpara mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Het is niet bekend of cinacalcet wordt uitgescheiden in de moedermelk. Cinacalcet wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten met een hoge melk/plasma ratio. Na zorgvuldige afweging van de voordelen/risico's, dient te worden besloten om te stoppen met het geven van borstvoeding of met de behandeling met Mimpara.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, enkele bijwerkingen kunnen effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Secundaire hyperparathyroïdie

Gegevens uit gecontroleerde studies omvatten 656 patiënten die Mimpara ontvingen en 470 patiënten die placebo hebben ontvangen, gedurende maximaal 6 maanden. De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (31% Mimpara; 19% placebo) en braken (27% Mimpara; 15% placebo). Misselijkheid en braken waren mild tot matig van ernst en bij de meeste patiënten van voorbijgaande aard. Stopzetting van de therapie als gevolg van het optreden van bijwerkingen werd voornamelijk veroorzaakt door misselijkheid (1% placebo; 5% cinacalcet) en braken (< 1% placebo; 4% cinacalcet).

Bijwerkingen die mogelijk aan de behandeling met cinacalcet kunnen worden toegeschreven, gebaseerd op een zo gefundeerd mogelijke causaliteitsbeoordeling en vaker gemeld dan placebo in dubbelblinde klinische studies zijn hieronder weergegeven met behulp van de volgende onderverdeling: zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100 tot < 1/10); soms (> 1/1.000 tot < 1/100); zelden (> 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000).

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexie

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: duizeligheid, paresthesie

Soms: convulsies

Aandoeningen van het maagdarmsstelsel

Zeer vaak: misselijkheid, braken

Soms: dyspepsie, diarree

Aandoeningen van de huid of onderhuid

Vaak: rash

Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten

Vaak: myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Asthenie

Onderzoeken

Vaak: hypocalciëmie (zie rubriek 4.4), verlaagde testosteronconcentraties (zie rubriek 4.4).

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

Het veiligheidsprofiel van Mimpara in deze patiëntenpopulaties komt in het algemeen overeen met het veiligheidsprofiel bij patiënten met chronische nierziekte. De meest frequente bijwerkingen in deze patiëntenpopulaties waren misselijkheid en braken.

Post-marketing ervaring

De volgende bijwerkingen zijn geïdentificeerd tijdens postmarketing gebruik van Mimpara. De frequenties kunnen niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens:

- Bij post-marketing observaties van de veiligheid werden geïsoleerde, idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of het verergeren van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met hartfunctiestoornissen die met cinacalcet behandeld werden.
- Allergische reacties, inclusief angio-oedeem en urticaria.

4.9 Overdosering

Doseringen getitreerd tot maximaal 300 mg eenmaal daags zijn veilig toegediend aan dialysepatiënten.

Overdosering van Mimpara kan leiden tot hypocalciëmie. Bij overdosering dienen patiënten geobserveerd te worden op tekenen en symptomen van hypocalciëmie en behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Doordat cinacalcet sterk aan eiwit gebonden is, is hemodialyse geen effectieve behandeling voor overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-parathyroïd middelen. ATC-code: H05BX01

Werkingsmechanisme

De calcium receptor op het oppervlak van de hoofdcel van de bijnierschlier speelt de voornaamste rol in het regelen van de PTH-secretie. Cinacalcet is een calcimimeticum dat PTH-concentraties rechtstreeks verlaagt door het verhogen van de gevoeligheid van de calcium receptor voor extracellulair calcium. De verlaging van PTH is geassocieerd aan een gelijktijdige verlaging van serumcalciumconcentraties.

Verlagingen van PTH-concentraties zijn gecorreleerd met de concentratie cinacalcet. Kort na toediening van de dosis begint PTH te dalen tot een nadir ongeveer 2 tot 6 uur, die overeenkomt met de C_{max} van cinacalcet. Naarmate hierna de cinacalcetconcentraties beginnen te dalen, beginnen PTH-concentraties te stijgen tot 12 uur na de dosis waarna PTH-suppressie vervolgens ongeveer constant blijft tot het einde van het eenmaal daagse doseringsinterval. PTH-concentraties in klinische studies met Mimpara werden aan het einde van het doseringsinterval gemeten.

Nadat steady-state is bereikt, blijven serumcalciumconcentraties constant gedurende het doseringsinterval.

Secundaire hyperparathyroïdie

Drie, 6 maanden durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies zijn uitgevoerd bij ESRD-patiënten met ongecontroleerde secundaire HPT die dialyse ondergingen (n=1136). Demografische en baseline kenmerken waren representatief voor de populatie dialysepatiënten met secundaire HPT. Gemiddelde baseline iPTH-concentraties over de 3 studies waren respectievelijk 733 en 683 pg/ml (77,8 en 72,4 pmol/l) voor de cinacalcet- en placebogroepen respectievelijk. Bij aanvang van de studie ontving 66% van de patiënten vitamine-D-sterolen en > 90% ontving fosfaatbinders. Significante reducties in iPTH, serum calcium-fosforproduct ($Ca \times P$), calcium en fosfor werden waargenomen bij de met cinacalcet behandelde patiënten in vergelijking met placebo-behandelde patiënten die standaardzorg kregen, waarbij de resultaten van de 3 studies consistent waren. In elk van de studies werd het primaire eindpunt (proportie van patiënten met een iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) bereikt door 41%, 46% en 35% van patiënten die cinacalcet ontvingen, in vergelijking met 4%, 7% en 6% van patiënten die placebo ontvingen. Ongeveer 60% van met cinacalcet behandelde patiënten bereikten een reductie $\geq 30\%$ in iPTH-concentraties en dit effect was consistent over het spectrum van baseline-iPTH-concentraties. De gemiddelde afnamen in serum $Ca \times P$, calcium en fosfor bedroegen resp. 14%, 7% en 8%.

Verlagingen in iPTH en $Ca \times P$ hielden gedurende de behandeling van maximaal 12 maanden aan. Cinacalcet verlaagde iPTH en $Ca \times P$, calcium- en fosforconcentraties ongeacht de baseline iPTH of $Ca \times P$ -concentratie, dialysemodaliteit (peritoneaaldialyse versus hemodialyse), duur van dialyse en ongeacht of vitamine-D-sterolen werden toegediend.

Verlagingen in PTH werden in verband gebracht met niet-significante verlagingen van markers van botmetabolisme (botspecifieke alkalische fosfatase, N-telopeptide, bot turnover en botfibrose). In aanvullende analyses van gepoolde gegevens uit 6- en 12 maanden durende klinische studies, waren Kaplan-Meier schattingen van botfractuur en parathyroidectomie aanzienlijk lager in de cinacalcetgroep in vergelijking met de controlegroep.

Bij patiënten met CKD en secundaire HPT die geen dialyse ondergingen, duiden klinische studies er op dat cinacalcet in vergelijkbare mate de PTH concentraties verlaagde als bij patiënten met ESRD en secundaire HPT die dialyse ontvingen. Effectiviteit, veiligheid, optimale doses en behandelingsdoelen zijn echter niet vastgesteld voor de behandeling van predialyse patiënten met nierfalen. Deze studies duiden er op dat CKD patiënten die geen dialyse ondergaan en cinacalcet toegediend krijgen een verhoogd risico hebben op hypocalciëmie in

vergelijking met ESRD patiënten die dialyse ondergaan en cinacalcet toegediend krijgen, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline calcium waarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

In een belangrijke studie ontvingen 46 patiënten (29 met parathyroïdcarcinoom en 17 met primaire HPT (gefaald op of gecontraïndiceerd voor parathyroïdectomie), gedurende maximaal 3 jaar cinacalcet (gemiddeld 328 dagen voor patiënten met parathyroïdcarcinoom en gemiddeld 347 dagen voor patiënten met primaire HPT). Cinacalcet werd toegediend in doses variërend van 30 mg tweemaal daags tot 90 mg viermaal daags. Het primaire eindpunt van de studie was een verlaging van de serumcalciumconcentratie met ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Bij patiënten met parathyroïdcarcinoom daalde de gemiddelde serumcalciumconcentratie van 14,1 mg/dl tot 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l tot 3,1 mmol/l), terwijl bij patiënten met primaire HPT, serumcalciumconcentraties daalden van 12,7 mg/dl naar 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l naar 2,6 mmol/l). Achttien van de 29 patiënten (62%) met parathyroïdcarcinoom en 15 van de 17 patiënten (88%) met primaire HPT bereikten een verlaging in de serumcalciumconcentratie van ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van Mimpara wordt de maximale plasmaconcentratie cinacalcet binnen ongeveer 2 tot 6 uur bereikt.

Gebaseerd op vergelijkingen tussen studies onderling wordt de absolute biologische beschikbaarheid van cinacalcet bij mensen die gevestigd hebben geschat op ongeveer 20 – 25%. Toediening van Mimpara met voedsel resulteert in een verhoging van de biologische beschikbaarheid van cinacalcet met ongeveer 50 - 80%. Verhogingen van de plasmaconcentratie cinacalcet zijn gelijk, ongeacht het vetgehalte van de maaltijd.

Na absorptie dalen de concentraties cinacalcet op bifasische wijze met een aanvankelijke halfwaardetijd van ongeveer 6 uur en een terminale halfwaardetijd van 30 tot 40 uur. Steady-state concentraties worden met minimale accumulatie bereikt binnen 7 dagen. De AUC en C_{max} van cinacalcet stijgen ongeveer lineair over het dosisbereik van 30 tot 180 mg eenmaal daags. Bij doses hoger dan 200 mg was de absorptie verzadigd waarschijnlijk als gevolg van een slechte oplosbaarheid. De farmacokinetiek van cinacalcet verandert niet in de tijd. Het distributievolume is hoog (ongeveer 1000 liter), hetgeen wijst op uitgebreide distributie. Cinacalcet wordt voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwit en distribueert minimaal in rode bloedcellen.

Cinacalcet wordt gemetaboliseerd door meerdere enzymen, voornamelijk CYP3A4 en CYP1A2 (de bijdrage van CYP1A2 is niet klinisch getypeerd). De belangrijkste circulerende metabolieten zijn inactief.

Gebaseerd op *in vitro* gegevens is cinacalcet een sterke CYP2D6-remmer, maar is noch een remmer van andere CYP-enzymen in klinische concentraties, inclusief CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, noch een inductor van CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4.

Na toediening aan gezonde vrijwilligers van een radio-actief gelabelde dosis van 75 mg werd cinacalcet snel en uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatie gevolgd door conjugatie. Renale excretie van metabolieten was de gangbare eliminatieroute van radioactiviteit. Ongeveer 80% van de dosis werd teruggevonden in de urine en 15% in de faeces.

Bejaarden: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van cinacalcet als gevolg van leeftijd.

Nierinsufficiëntie: Het farmacokinetisch profiel van cinacalcet bij patiënten met milde, matige en ernstige nierinsufficiëntie, alsmede bij patiënten op hemodialyse of peritoneaaldialyse is vergelijkbaar met dit bij gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet merkbaar bij milde leverfunctiestoornis. In vergelijking met personen met een normale leverfunctie was de gemiddelde AUC voor cinacalcet bij proefpersonen met matige functiestoornis ongeveer 2 keer zo hoog en bij proefpersonen met ernstige functiestoornis ongeveer 4 keer zo hoog. De gemiddelde halfwaardetijd van cinacalcet is bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornis verlengd met 33% respectievelijk 70%. Eiwitbinding van cinacalcet wordt niet beïnvloed door een leverfunctiestoornis. Aangezien doses voor elke patiënt worden getitreerd op basis van veiligheids- en effectiviteitsparameters, is geen extra dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Geslacht: De klaring van cinacalcet kan bij vrouwen lager zijn dan bij mannen. Aangezien doses voor elke patiënt worden getitreerd is geen extra dosisaanpassing noodzakelijk gebaseerd op het geslacht.

Pediatrische populatie: De farmacokinetiek van cinacalcet is bestudeerd bij 12 pediatrie patiënten (6-17 jaar) met CKD die dialyse ondergaan na een enkele orale dosis van 15 mg. Gemiddelde AUC en C_{max} waarden (23,5 (range 7,22 tot 77,2) ng*uur/ml en 7,26 (range 1,80 tot 17,4) ng/ml, respectievelijk) waren binnen ongeveer 30% van de gemiddelden voor AUC en C_{max} waarden waargenomen in een enkel onderzoek bij gezonde volwassenen met een enkelvoudige dosis van 30 mg (33,6 (range 4,75 tot 66,9) ng*uur/ml en 5,42 (range 1,41 tot 12,7) ng/ml, respectievelijk). Wegens de beperkte gegevens bij pediatrie patiënten, kan de mogelijkheid van hogere blootstellingen in de lichtere / jongere in relatie tot zwaardere/oudere patiënten voor een gegeven dosis van cinacalcet niet worden uitgesloten. De farmacokinetiek bij pediatrie patiënten na meervoudige doses is niet bestudeerd.

Roken: De klaring van cinacalcet is hoger bij rokers dan bij niet-rokers waarschijnlijk door inductie van CYP1A2 gemedieerd metabolisme. Indien een patiënt begint of stopt met roken kunnen cinacalcetconcentraties mogelijk veranderen en aanpassing van de dosis kan dan noodzakelijk zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toediening aan konijnen in een dosis van 0,4 maal de maximale dosis – op AUC basis – voor mensen met secundaire HPT (180 mg per dag), was cinacalcet niet teratogeen. De niet-teratogene dosis bij ratten was 4,4 maal – op AUC basis – de maximale dosis voor secundaire HPT. Er waren geen gevolgen voor de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen bij blootstelling aan maximaal 4 keer een dosis voor mensen van 180 mg/dag (veiligheidsmarges in de kleine patiëntenpopulatie die een maximale klinische dosis van 360 mg per dag ontvingen zouden ongeveer de helft zijn van wat hierboven wordt gegeven).

In zwangere ratten waren er bij de hoogste dosis lichte dalingen van het lichaamsgewicht en de voedselconsumptie. Lagere foetale gewichten werden opgemerkt bij ratten bij doses waarbij de vrouwtjes ernstige hypocalciëmie hadden. Cinacalcet blijkt bij konijnen door de placenta barrière te gaan.

Cinacalcet heeft geen potentieel genotoxische of carcinogene effecten getoond. Veiligheidsmarges uit de toxicologische studies zijn klein vanwege de dosisbeperkende hypocalciëmie die in de diersmodellen werd waargenomen. Cataract en vertroebelingen van de lens zijn waargenomen in toxicologische studies bij knaagdieren met herhaalde doses en carcinogeniteitsstudies doch zijn niet waargenomen bij honden en apen of in klinisch onderzoek waar de vorming van cataract werd gevolgd. Het is bekend dat bij knaagdieren cataract kan optreden als gevolg van hypocalciëmie.

In *in-vitro* studies is gebleken dat de IC_{50} waarden voor de serotonine transporter en de K_{ATP} kanalen respectievelijk 7 en 12 keer groter zijn, dan de EC_{50} waarde voor de calcium receptor, verkregen onder dezelfde experimentele omstandigheden. De klinische relevantie hiervan is niet bekend, echter de mogelijkheid dat cinacalcet op deze secundaire doelen inwerkt, kan niet volledig uitgesloten worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Microkristallijne cellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulling

Carnaubawas
Opadry II groen: (Lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide (E 171), glyceroltriacetaat, FD&C Blue (E 132), ijzeroxide geel (E 172))
Opadry transparant: (Hypromellose, macrogol)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 4 jaar.

Fles: 4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen specifieke bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aclar/PVC/PV Ac/Aluminium blisterverpakking met 14 tabletten. Verpakkingsgrootten van 1 blisterverpakking (14 tabletten), 2 blisterverpakkingen (28 tabletten), 6 blisterverpakkingen (84 tabletten) per doos.

Hoge dichtheid Polyethyleen (HDPE) fles met katoenen winding alsmede een kindveilige polypropyleendop met een inductie-afdichting, verpakt per doos. Elke fles bevat 30 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/002, 006, 010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 oktober 2004

Datum van hernieuwing van de vergunning: 23 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

31 augustus 2009

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.