

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 30 mg Filmtabletten
Mimpara 60 mg Filmtabletten
Mimpara 90 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mimpara 30 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 2,74 mg Lactose.

Mimpara 60 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 5,47 mg Lactose.

Mimpara 90 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 8,21 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Mimpara 30 mg Filmtabletten

Hellgrüne, ovale Filmtablette (etwa 9,7 mm lang und 6,0 mm breit) mit dem Aufdruck „AMG“ auf der einen und „30“ auf der anderen Seite.

Mimpara 60 mg Filmtabletten

Hellgrüne, ovale Filmtablette (etwa 12,2 mm lang und 7,6 mm breit) mit dem Aufdruck „AMG“ auf der einen und „60“ auf der anderen Seite.

Mimpara 90 mg Filmtabletten

Hellgrüne, ovale Filmtablette (etwa 13,9 mm lang und 8,7 mm breit) mit dem Aufdruck „AMG“ auf der einen und „90“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) bei erwachsenen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Kinder und Jugendliche

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) bei dialysepflichtigen Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 3 Jahren und älter, deren sekundärer HPT mit einer Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Mimpara kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann (siehe Abschnitt 5.1).

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen

Verminderung von Hyperkalzämie bei erwachsenen Patienten mit:

- Nebenschilddrüsenkarzinom.
- primärem HPT, bei denen eine Parathyreoidektomie aufgrund der Serumcalciumspiegel (wie in den relevanten Behandlungsrichtlinien definiert) angezeigt wäre, jedoch klinisch nicht angebracht oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene ist 30 mg einmal täglich. Um einen Zielwert des Parathormons (PTH) bei Dialysepatienten zwischen 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), gemessen mit dem Intakt-PTH (iPTH)-Assay, zu erreichen, sollte Mimpara alle 2 bis 4 Wochen titriert werden bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich. Die PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach der Gabe von Mimpara gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden.

Ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung von Mimpara muss der PTH-Spiegel gemessen werden. Während der Erhaltungsphase muss das PTH ungefähr alle ein bis drei Monate kontrolliert werden. Zur Messung der PTH-Spiegel kann entweder das Intakt-PTH (iPTH) oder das Bio-Intakt-PTH (biPTH) verwendet werden. Die Behandlung mit Mimpara verändert das Verhältnis zwischen iPTH und biPTH nicht.

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Mimpara bestimmt und überwacht werden und es sollte an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von den durch Ihr örtliches Labor angewendeten Methoden kann der Normbereich des Calciumspiegels variieren.

Während der Dosistitration sollten die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden. Nach Beginn der Therapie oder nach Dosisanpassung von Mimpara muss die Kontrolle innerhalb von 1 Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr monatlich gemessen werden. Für den Fall, dass die korrigierten Serumcalciumspiegel unter 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) fallen und/oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, wird das folgende Vorgehen empfohlen:

Korrigierte Serumcalciumwerte oder klinische Symptome einer Hypokalzämie	Empfehlungen
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) und > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei Auftreten klinischer Symptome einer Hypokalzämie	Calciumhaltige Phosphatbinder, Vitamin D und/oder Anpassung der Calciumkonzentration im Dialysat können nach klinischem Ermessen zur Erhöhung des Serumcalciums angewendet werden.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) und > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei anhaltenden Symptomen einer Hypokalzämie trotz Versuchen, das Serumcalcium zu erhöhen	Mimpara-Dosis verringern oder aussetzen.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei anhaltenden Symptomen einer Hypokalzämie und wenn Vitamin D nicht erhöht werden kann	Anwendung von Mimpara aussetzen, bis die Serumcalciumwerte 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) erreichen und/oder Symptome einer Hypokalzämie abgeklungen sind. Die Behandlung sollte mit der nächstniedrigen Dosis von Mimpara wiederaufgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Mimpara im oberen Bereich des altersspezifischen Referenzintervalls oder darüber liegen und es sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von den durch Ihr örtliches Labor angewendeten Methoden sowie dem Alter des Kindes/Patienten variiert der Normbereich des Calciumspiegels.

Die empfohlene Anfangsdosis für Kinder im Alter von ≥ 3 Jahren bis < 18 Jahren ist $\leq 0,20$ mg/kg einmal täglich basierend auf dem Trockengewicht des Patienten (siehe Tabelle 1).

Die Dosis kann erhöht werden, um einen gewünschten iPTH-Zielbereich zu erreichen. Die Dosis sollte entsprechend den verfügbaren Dosisstufen (siehe Tabelle 1) sequenziell nicht öfter als alle 4 Wochen erhöht werden. Die Dosis kann bis zu einer maximalen Dosis von 2,5 mg/kg/Tag erhöht werden, darf aber eine tägliche Gesamtdosis von 180 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: Tägliche Mimpara-Dosis bei Kindern und Jugendlichen

Trockengewicht des Patienten (kg)	Anfangsdosis (mg)	Verfügbare sequenzielle Dosisstufen (mg)
10 bis < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 und 15
$\geq 12,5$ bis < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 und 30
≥ 25 bis < 36	5	5; 10; 15; 30 und 60
≥ 36 bis < 50		5; 10; 15; 30; 60 und 90
≥ 50 bis < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 und 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 und 180

Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln

PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach Einnahme von Mimpara bestimmt werden, und iPTH sollte 1 bis 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Mimpara oder Dosisanpassung von Mimpara gemessen werden.

Die Dosis sollte entsprechend des iPTH, wie untenstehend aufgeführt, angepasst werden:

- Wenn iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) und \geq 100 pg/ml (10,6 pmol/l) ist, Mimpara-Dosis auf die nächstniedrige Dosis senken.
- Wenn iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Behandlung mit Mimpara unterbrechen und Mimpara mit der nächstniedrigen Dosis wiederaufnehmen, sobald der iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ist. Wenn die Behandlung mit Mimpara für mehr als 14 Tage unterbrochen wurde, Wiederaufnahme mit der empfohlenen Anfangsdosis.

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln

Serumcalcium sollte innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Behandlung mit Mimpara oder Dosisanpassung von Mimpara bestimmt werden.

Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, wird eine wöchentliche Bestimmung des Serumcalciums empfohlen. Serumcalciumspiegel bei Kindern und Jugendlichen sollten innerhalb des Normbereichs gehalten werden. Wenn die Serumcalciumspiegel unter den Normbereich sinken oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, sollten angemessene Schritte zur Dosisanpassung entsprechend untenstehender Tabelle 2 vorgenommen werden:

Tabelle 2: Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von \geq 3 bis < 18 Jahren

Korrigierter Serumcalciumwert oder klinische Symptome einer Hypokalzämie	Dosierungsempfehlungen
Korrigiertes Serumcalcium ist an oder unter der altersspezifischen unteren Grenze des Normbereichs <u>oder</u> wenn Symptome einer Hypokalzämie auftreten, <u>unabhängig</u> vom Calciumwert.	Behandlung mit Mimpara aussetzen* Anwendung von Calciumergänzung, calciumhaltigen Phosphatbindern und/oder Vitamin D, wie klinisch angezeigt.
Korrigiertes Gesamt-Serumcalcium ist über der altersspezifischen unteren Grenze des Normbereichs, <u>und</u> Symptome einer Hypokalzämie sind abgeklungen.	Wiederaufnahme mit der nächstniedrigen Dosis. Wenn die Behandlung mit Mimpara für mehr als 14 Tage unterbrochen wurde, Wiederaufnahme mit der empfohlenen Anfangsdosis. Wenn der Patient vor der Unterbrechung die niedrigste Dosis erhalten hat (1 mg/Tag), Wiederaufnahme mit derselben Dosis (1 mg/Tag).

*Wenn die Anwendung unterbrochen wurde, sollte das korrigierte Serumcalcium innerhalb von 5 bis 7 Tagen bestimmt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mimpara bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren in der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus ist nicht erwiesen. Es liegen unzureichende Daten vor.

Wechsel von Etelcalcetid zu Mimpara

Der Wechsel von Etelcalcetid zu Mimpara sowie die angemessene Auswaschzeit wurden nicht bei Patienten untersucht. Bei Patienten, welche Etelcalcetid abgesetzt haben, sollte die Behandlung mit Mimpara nicht begonnen werden, bis nicht mindestens drei aufeinanderfolgende Hämodialysebehandlungen durchgeführt wurden, wobei zu diesem Zeitpunkt Serumcalcium bestimmt werden sollte. Vor dem Behandlungsbeginn mit Mimpara ist sicherzustellen, dass die Serumcalciumspiegel im Normbereich liegen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis von Mimpara für Erwachsene ist 30 mg zweimal täglich. Die Dosis von Mimpara sollte alle 2 bis 4 Wochen schrittweise von 30 mg zweimal täglich auf 60 mg zweimal täglich, 90 mg zweimal täglich bis zu 90 mg drei- bis viermal täglich erhöht werden, je nach Bedarf, um die Serumcalciumkonzentration bis zur oberen Grenze des Normbereichs oder darunter zu senken. Die Maximaldosis, die in klinischen Studien angewendet wurde, war 90 mg viermal täglich.

Das Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Therapie mit Mimpara oder nach Dosisanpassung von Mimpara gemessen werden. Wenn die Erhaltungsdosis eingestellt ist, muss der Serumcalciumspiegel alle 2 bis 3 Monate gemessen werden. Nach Titration bis zur maximalen Dosis von Mimpara muss das Serumcalcium in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Wenn eine klinisch relevante Senkung des Serumcalciums nicht erhalten werden kann, muss ein Abbruch der Therapie mit Mimpara in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mimpara bei Kindern in der Behandlung des Nebenschilddrüsenkarzinoms und des primären Hyperparathyreoidismus ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Mimpara muss mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden, und die Behandlung sollte während der Doseinstellung und der weiteren Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung.

Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen werden und nicht gekaut, zerstoßen oder geteilt werden.

Es wird empfohlen, Mimpara mit oder kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen, da in Studien eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Cinacalcet bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme gezeigt wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Mimpara ist auch als Granulat für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen verfügbar. Kinder, die Dosen unter 30 mg benötigen oder die keine Tabletten schlucken können, sollten Mimpara-Granulat erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hypokalzämie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serumcalcium

Im Zusammenhang mit Hypokalzämie wurden lebensbedrohliche Ereignisse und tödliche Folgen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet, die mit Mimpara behandelt wurden. Als Symptome einer Hypokalzämie können Parästhesien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Tetanie und Krampfanfälle auftreten. Eine Abnahme des Serumcalciums kann auch das QT-Intervall verlängern

und möglicherweise ventrikuläre Arrhythmien infolge von Hypokalzämie verursachen. Fälle von QT-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien wurden bei Patienten berichtet, die mit Cinacalcet behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit sonstigen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, wie Patienten mit bekanntem kongenitalem Long-QT-Syndrom oder Patienten, die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine QT-Verlängerung verursachen.

Da Cinacalcet die Serumcalciumspiegel senkt, müssen Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Behandlungsbeginn oder Dosisanpassung von Mimpara gemessen werden.

Erwachsene

Eine Behandlung mit Mimpara sollte bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der Untergrenze des Normbereiches nicht begonnen werden.

Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit begleitender Dialysebehandlung, die mit Mimpara behandelt wurden, hatten etwa 30 % der Patienten mindestens einen Serumcalciumwert unter 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung des sekundären HPT mit Mimpara bei ≥ 3 Jahre alten Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz, die sich einer dauerhaften Dialysetherapie unterziehen, sollte nur dann eingeleitet werden, wenn deren sekundärer HPT mit der Standardtherapie nicht angemessen kontrolliert werden kann und das Serumcalcium im oberen Bereich des altersspezifischen Referenzintervalls oder darüber liegt.

Die Serumcalciumwerte sowie die Therapiecompliance des Patienten müssen während der Behandlung mit Cinacalcet engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Keine Einleitung der Behandlung mit Cinacalcet bzw. keine Erhöhung der Dosis, wenn vermutet wird, dass die Einhaltung der verschriebenen Therapie nicht gewährleistet ist.

Vor Einleitung der Behandlung und während der Behandlung mit Cinacalcet sind Risiken und Nutzen der Behandlung und die Fähigkeit des Patienten, den Empfehlungen zur Überwachung des Risikos einer Hypokalzämie und zum Umgang damit zu folgen, zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche und/oder ihre Betreuungspersonen sind über die Symptome einer Hypokalzämie und über die Wichtigkeit, sich an die Anweisungen zur Überwachung des Serumcalciums sowie zu Dosierung und Art der Anwendung zu halten, zu informieren.

Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz ist Cinacalcet nicht indiziert. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen Patienten, die mit Cinacalcet behandelt wurden, im Vergleich zu dialysepflichtigen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, die mit Cinacalcet behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Hypokalzämie (Serumcalciumspiegel $< 8,4$ mg/dl [2,1 mmol/l]) besteht. Dies kann auf niedrigere Ausgangswerte der Calciumspiegel und/oder auf eine Nieren-Restfunktion zurückzuführen sein.

Krampfanfälle

Bei Patienten, die mit Mimpara behandelt wurden, wurden Fälle von Krampfanfällen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Schwelle für das Auslösen von Krampfanfällen ist durch signifikante Reduktionen der Serumcalciumspiegel gesenkt. Daher sollten die Serumcalciumspiegel bei Patienten, die Mimpara erhalten, engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen.

Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion wurde von Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz berichtet, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit Cinacalcet nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte und die möglicherweise durch die Verminderung der Serumcalciumspiegel hervorgerufen wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Mimpara sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die andere Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken. Der Serumcalciumspiegel ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Mimpara erhalten, sollten nicht mit Etelcalcetid behandelt werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einer schweren Hypokalzämie führen.

Allgemein

Wenn die PTH-Spiegel dauerhaft unter dem etwa 1,5-Fachen der oberen Grenze des Normbereichs (gemessen mit dem iPTH-Assay) gehalten werden, kann sich eine adynamische Knochenerkrankung entwickeln. Falls bei Patienten unter einer Therapie mit Mimpara die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielbereich absinken, muss die Dosis von Mimpara und/oder Vitamin D gesenkt oder die Therapie unterbrochen werden.

Testosteronspiegel

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen die Testosteronspiegel häufig unter dem Normbereich. In einer klinischen Studie mit dialysepflichtigen erwachsenen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sanken nach einer 6-monatigen Behandlung die Spiegel freien Testosterons um 31,3 % (Median) bei Patienten, die mit Mimpara behandelt wurden, und um 16,3 % (Median) bei den mit Placebo behandelten Patienten. Eine offene Weiterführung dieser Studie zeigte keine weitere Verminderung der freien und der gesamten Testosteronkonzentration über einen Zeitraum von 3 Jahren bei Patienten, die mit Mimpara behandelt wurden. Die klinische Bedeutung dieser Reduktionen des Serumtestosterons ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Wegen der Wahrscheinlichkeit eines 2- bis 4-fach höheren Cinacalcet-Plasmaspiegels bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation) muss Mimpara bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet und die Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Mimpara nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie den Calciumspiegel senken

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken, und Mimpara kann zu einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie führen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die Mimpara erhalten, sollte kein Etelcalcetid gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalcet

Cinacalcet wird teilweise durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Ketoconazol zweimal täglich, einem starken Hemmstoff von CYP3A4, resultierte in einer ungefähr 2-fachen Erhöhung der Cinacalcet-Spiegel. Eine Dosisanpassung von Mimpara kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Mimpara einnimmt, eine Therapie mit einem starken Hemmstoff (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Telithromycin, Voriconazol, Ritonavir) oder einem Induktor dieses Enzyms (z. B. Rifampicin) beginnt oder beendet.

In-vitro-Daten zeigen, dass Cinacalcet teilweise über das Enzym CYP1A2 metabolisiert wird. Rauchen induziert CYP1A2; es wurde beobachtet, dass die Clearance von Cinacalcet bei Rauchern 36-38 % höher ist als bei Nichtrauchern. Die Auswirkungen von CYP1A2-Hemmern (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) auf die Cinacalcet-Plasmaspiegel wurden nicht untersucht. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein, wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt oder aufhört oder wenn eine begleitende Behandlung mit einem starken CYP1A2-Hemmer initiiert oder beendet wird.

Calciumcarbonat

Die gleichzeitige Anwendung von Calciumcarbonat (1.500 mg Einmalgabe) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

Sevelamer

Die gleichzeitige Anwendung von Sevelamer (2.400 mg 3-mal täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

Pantoprazol

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1-mal täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

Wirkung von Cinacalcet auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die durch das Enzym P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert werden: Cinacalcet ist ein starker Hemmstoff von CYP2D6. Daher sind eventuell Dosisanpassungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel notwendig, falls Mimpara zusammen mit anderen individuell titrierten Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol, Desipramin, Nortriptylin, Clomipramin).

Desipramin: Die gleichzeitige Anwendung von 90 mg Cinacalcet einmal täglich und 50 mg Desipramin, einem trizyklischen Antidepressivum, das hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert wird, erhöhte die Desipramin-Exposition in schnellen CYP2D6-Metabolisierern signifikant um das 3,6-Fache (90 % KI: 3,0; 4,4).

Dextromethorphan: Mehrfachdosen von 50 mg Cinacalcet erhöhten die AUC von 30 mg Dextromethorphan (hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert) in schnellen CYP2D6-Metabolisierern um das 11-Fache.

Warfarin: Orale Mehrfachdosen von Cinacalcet hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin (gemessen anhand der Prothrombin-Zeit und des Blutgerinnungsfaktors VII).

Das Fehlen einer Wirkung von Cinacalcet auf die Pharmakokinetik von R- und S-Warfarin und das Fehlen einer Autoinduktion bei Mehrfachdosierung bei Patienten deuten darauf hin, dass Cinacalcet kein Induktor von CYP3A4, CYP1A2 oder CYP2C9 beim Menschen ist.

Midazolam: Die gleichzeitige Anwendung von Cinacalcet (90 mg) und oral eingenommenem Midazolam (2 mg), einem CYP3A4- und CYP3A5-Substrat, veränderte die Pharmakokinetik von Midazolam nicht. Diese Daten weisen darauf hin, dass Cinacalcet die Pharmakokinetik jener

Arzneimittel, die über CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden, wie z. B. bestimmte Immunsuppressiva (einschließlich Cyclosporin und Tacrolimus), nicht beeinflussen sollte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Cinacalcet bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. In Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine embryonalen/fötalen Toxizitäten beobachtet, mit Ausnahme eines verminderten fötalen Gewichtes bei Ratten in Dosen, die mit einer maternalen Toxizität in Verbindung gebracht werden (siehe Abschnitt 5.3). Mimpara sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cinacalcet in die Muttermilch übergeht. Cinacalcet geht bei laktierenden Ratten in einem hohen Milch/Plasma-Verhältnis in die Muttermilch über. Nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Mimpara zu unterbrechen ist.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten in Bezug auf die Auswirkung von Cinacalcet auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mimpara kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Schwindel und Krampfanfälle von Patienten, die dieses Arzneimittel eingenommen haben, berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Basierend auf verfügbaren Daten von Patienten, die in Placebo-kontrollierten Studien und einarmigen Studien Cinacalcet erhielten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen. Übelkeit und Erbrechen waren bei der Mehrzahl der Patienten vorübergehend und mild bis mäßig im Schweregrad. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen war hauptsächlich auf Übelkeit und Erbrechen zurückzuführen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Placebo-kontrollierten Studien und einarmigen Studien zumindest möglicherweise als mit der Cinacalcet-Behandlung, basierend auf einem „best-evidence assessment“ der Kausalität, in Zusammenhang stehend betrachtet wurden, werden nachfolgend entsprechend folgender Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Häufigkeit von Nebenwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien und entsprechend den Erfahrungen nach Markteinführung:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig*	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Krampfanfälle [†] Schwindel Parästhesien Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt*	Verschlechterung der Herzinsuffizienz [†] QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie [†]
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektion der oberen Atemwege Dyspnoe Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen
	Häufig	Dyspepsie Diarrhö Bauchschmerzen Oberbauchschmerzen Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie Muskelkrämpfe Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Hypokalzämie [†] Hyperkaliämie Verminderte Testosteronwerte [†]

[†]siehe Abschnitt 4.4

*siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sind nach Markteinführung von Mimpara beobachtet worden. Die Häufigkeit der einzelnen bevorzugten Bezeichnungen („preferred terms“), einschließlich Angioödem und Urtikaria, kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Markteinführung wurde von idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei mit Cinacalcet behandelten Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet. Die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie infolge einer Hypokalzämie

QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie infolge einer Hypokalzämie sind nach Markteinführung von Mimpara beobachtet worden. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Mimpara für die Behandlung des sekundären HPT bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien und einer einarmigen Studie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Unter allen pädiatrischen Patienten, die Cinacalcet im Rahmen von klinischen Studien erhalten haben, hatten insgesamt 19 Patienten (24,1 %; 64,5 pro 100 Patientenjahre) mindestens ein unerwünschtes Ereignis von Hypokalzämie. Ein tödlicher Ausgang wurde bei einem Studienpatienten mit schwerer Hypokalzämie in einer pädiatrischen klinischen Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Mimpara sollte bei Kindern und Jugendlichen nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko rechtfertigt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosiseinstellungen bis zu 300 mg einmal täglich wurden bei erwachsenen dialysepflichtigen Patienten ohne unerwünschten Ausgang angewendet. Eine Tagesdosis von 3,9 mg/kg wurde bei einem pädiatrischen dialysepflichtigen Patienten im Rahmen einer klinischen Studie angewendet mit nachfolgenden milden Bauchschmerzen, milder Übelkeit und mildem Erbrechen.

Die Überdosierung von Mimpara kann zu Hypokalzämie führen. Im Falle einer Überdosierung sollten eine Beobachtung der Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie und eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Da Cinacalcet stark an Proteine bindet, ist die Hämodialyse keine effektive Behandlung bei Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten.
ATC-Code: H05BX01

Wirkmechanismus

Der Calcium-sensitive Rezeptor auf der Oberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüse ist der Schlüsselregulator für die Parathormon-Sekretion. Cinacalcet ist ein calcimimetisch wirksames Agens, welches die Parathormonspiegel direkt durch Erhöhung der Empfindlichkeit des Calcium-sensitiven Rezeptors gegenüber extrazellulärem Calcium erniedrigt. Die Reduktion des PTH-Spiegels korreliert mit einer gleichzeitigen Senkung der Serumcalciumspiegel.

Die Reduktion der PTH-Spiegel korreliert mit der Cinacalcet-Konzentration.

Nach Erreichen eines Fließgleichgewichts bleiben die Serumcalciumkonzentrationen über das gesamte Dosierungsintervall konstant.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene

Es wurden drei sechsmonatige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, die einen unkontrollierten sekundären HPT aufwiesen (n = 1.136). Die demographischen und die Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für die Dialysepatienten-Population mit sekundärem HPT. Die mittleren iPTH-Ausgangskonzentrationen in den drei Studien lagen bei 733 und 683 pg/ml (77,8 und 72,4 pmol/l) für die Cinacalcet- bzw. die Placebogruppen. 66 % der Patienten erhielten bei Studienstart Vitamin D, und mehr als 90 % erhielten Phosphatbinder. Signifikante Reduktionen bei iPTH, Calcium-Phosphat-Produkt (Ca x P) im Serum, Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalcet behandelten Patientengruppe im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten, welche die Standardtherapie erhielten, beobachtet. Die Resultate waren in den drei Studien konsistent. In den einzelnen Studien wurde der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit einem iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) von 41 %, 46 % und 35 % der Patienten erreicht, die Cinacalcet erhielten, verglichen mit 4 %, 7 % und 6 % der Patienten, die Placebo erhielten. Ungefähr 60 % der mit Cinacalcet behandelten Patienten erreichten eine ≥ 30 %ige Reduktion der iPTH-Spiegel. Dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH-Spiegel hinweg konsistent. Die mittlere Verminderung von Ca x P im Serum, Calcium bzw. Phosphat lag bei 14 %, 7 % bzw. 8 %.

Die Reduktionen von iPTH und Ca x P konnten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten aufrechterhalten werden. Cinacalcet senkte iPTH und Ca x P sowie Calcium- und Phosphatspiegel ab, unabhängig vom Ausgangs-iPTH- oder -Ca x P-Spiegel, von der Art der Dialyse (Peritonealdialyse versus Hämodialyse), von der Dauer der Dialyse und davon, ob Vitamin D angewendet wurde oder nicht.

Die Reduktionen der PTH-Spiegel waren mit einer nicht-signifikanten Reduktion der Marker für den Knochenmetabolismus (knochenspezifische alkalische Phosphatase, N-Telopeptid, Knochenumsatz und Knochenfibrose) assoziiert. In einer Post-hoc-Analyse gepoolter Daten aus klinischen Studien über 6 und 12 Monate waren die Kaplan-Meier-Schätzer für Knochenbrüche und Parathyreoidektomien in der Cinacalcet-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Klinische Studien bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus weisen darauf hin, dass Cinacalcet die PTH-Spiegel in einem ähnlichen Ausmaß reduziert wie bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus. Jedoch wurden Wirksamkeit, Sicherheit, optimale Dosis und Behandlungsziele nicht bei der Behandlung von Prädialysepatienten mit Nierenversagen untersucht. Diese Studien zeigen, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht dialysepflichtig sind und mit Cinacalcet behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für eine Hypokalzämie im Vergleich zu den mit Cinacalcet behandelten dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben. Dies kann auf niedrigere Ausgangswerte der Calciumspiegel und/oder auf eine vorhandene Nieren-Restfunktion zurückzuführen sein.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) war eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, welche Cinacalcet versus Placebo bezüglich der Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos und kardiovaskulärer Ereignisse bei 3.883 Dialysepatienten mit sekundärem HPT und chronischer Niereninsuffizienz evaluierte. Die Studie erreichte nicht ihr primäres Ziel, eine Reduktion des Risikos der Gesamtmortalität oder von kardiovaskulären Ereignissen einschließlich Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina, Herzversagen oder eines peripheren vaskulären Ereignisses nachzuweisen (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; p = 0,112). In einer Sekundäranalyse betrug die Hazard Ratio für den primären zusammengesetzten Endpunkt 0,88 (95 % KI: 0,79; 0,97) nach Bereinigung entsprechend den Ausgangscharakteristika.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cinacalcet für die Behandlung des sekundären HPT bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz wurden in zwei randomisierten kontrollierten Studien und einer einarmigen Studie untersucht.

Studie 1 war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, in der 43 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren randomisiert wurden, um entweder Cinacalcet (n = 22) oder Placebo (n = 21) zu erhalten. Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen Dosistitratonsphase, gefolgt von einer 6-wöchigen Wirksamkeitsbewertungsphase (efficacy assessment phase; EAP) sowie einer 30-wöchigen offenen Verlängerung. Das mittlere Alter zu Studienbeginn lag bei 13 (Bereich 6 bis 18) Jahren. Die Mehrheit der Patienten (91 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein. Die mittlere (SD) iPTH-Konzentration zu Studienbeginn lag bei 757,1 (440,1) pg/ml in der Cinacalcetgruppe und bei 795,8 (537,9) pg/ml in der Placebogruppe. Die mittlere (SD) korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration lag zu Studienbeginn bei 9,9 (0,5) mg/dl in der Cinacalcetgruppe und bei 9,9 (0,6) mg/dl in der Placebogruppe. Die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalcet lag bei 1,0 mg/kg/Tag.

Der Anteil der Patienten, der den primären Endpunkt (≥ 30 % Verringerung des mittleren Plasma-iPTH während der EAP seit Studienbeginn; Wochen 25 bis 30) erreicht hat, lag bei 55 % in der Cinacalcetgruppe und bei 19,0 % in der Placebogruppe (p = 0,02). Die mittleren Serumcalciumwerte während der EAP lagen bei der Cinacalcetbehandlungsgruppe im Normbereich. Diese Studie wurde wegen eines Todesfalls aufgrund schwerer Hypokalzämie in der Cinacalcetgruppe vorzeitig abgebrochen (siehe Abschnitt 4.8).

Studie 2 war eine offene Studie, in der 55 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren (13 Jahre im Mittel) randomisiert wurden, um entweder Cinacalcet zusätzlich zur Standardtherapie (standard of care, SOC) (n = 27) oder SOC allein (n = 28) zu erhalten. Die Mehrheit der Patienten (75 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein. Die mittleren (SD) iPTH-Konzentrationen lagen zu Studienbeginn bei 946 (635) pg/ml in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 1.228 (732) pg/ml in der SOC-Gruppe. Die mittleren (SD) korrigierten Gesamt-Serumcalciumkonzentrationen lagen zu Studienbeginn bei 9,8 (0,6) mg/dl in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 9,8 (0,6) mg/dl in der SOC-Gruppe. 25 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalcet, und die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalcet lag bei 0,55 mg/kg/Tag. Die Studie erreichte nicht ihren primären Endpunkt (≥ 30 % Verringerung des mittleren Plasma-iPTH während der EAP seit Studienbeginn; Wochen 17 bis 20). Eine Verringerung des mittleren Plasma-iPTH um ≥ 30 % wurde seit Studienbeginn während der EAP bei 22 % der Patienten in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 32 % der Patienten in der SOC-Gruppe erreicht.

Studie 3 war eine 26-wöchige, offene einarmige Studie zur Sicherheit bei Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 6 Jahren (mittleres Alter 3 Jahre). Patienten, die Begleitmedikation erhielten, die dafür bekannt ist, das korrigierte QT-Intervall zu verlängern, waren von der Studie ausgeschlossen. Das mittlere Trockengewicht lag bei Studienbeginn bei 12 kg. Die Anfangsdosis von Cinacalcet lag bei 0,20 mg/kg. Die Mehrheit der Patienten (89 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein.

17 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalcet, und 11 schlossen mindestens 12 Behandlungswochen ab. Keiner aus der Altersklasse 2-5 Jahre hatte korrigiertes Serumcalcium < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Die iPTH-Konzentrationen waren seit Studienbeginn bei 71 % (12 von 17) der Patienten in der Studie um ≥ 30 % verringert.

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

In einer Studie erhielten 46 erwachsene Patienten (29 mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 17 mit primärem HPT und schwerer Hyperkalzämie, bei denen eine Parathyreoidektomie fehlgeschlagen oder kontraindiziert war) Cinacalcet für bis zu 3 Jahre (im Mittel 328 Tage für Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom und im Mittel 347 Tage für Patienten mit primärem HPT). Cinacalcet wurde in Dosen von 30 mg zweimal täglich bis zu 90 mg viermal täglich angewendet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Serumcalciumwerte um ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom sank der mittlere Serumcalciumspiegel von 14,1 mg/dl auf

12,4 mg/dl (3,5 mmol/l auf 3,1 mmol/l), während bei Patienten mit primärem HPT der Serumcalciumspiegel von 12,7 mg/dl auf 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l auf 2,6 mmol/l) sank. 18 der 29 Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom (62 %) und 15 der 17 Patienten mit primärem HPT (88 %) erreichten eine Reduktion der Serumcalciumwerte um ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 28 Wochen wurden 67 erwachsene Patienten mit primärem HPT eingeschlossen, welche die Kriterien für eine Parathyreoidektomie, basierend auf korrigiertem Gesamt-Serumcalcium [$> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), aber $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)], erfüllten, bei denen jedoch keine Parathyreoidektomie durchführbar war. Cinacalcet wurde mit einer Anfangsdosis von 30 mg zweimal täglich angewendet und titriert, um die korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration im Normbereich zu halten. Ein signifikant höherer Prozentsatz von Cinacalcet-behandelten Patienten erreichte eine mittlere korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration von $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) und eine Abnahme um ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) vom Ausgangswert der mittleren korrigierten Gesamt-Serumcalciumkonzentration im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten (75,8 % versus 0 % bzw. 84,8 % versus 5,9 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Mimpara werden die maximalen Cinacalcet-Plasmakonzentrationen nach etwa 2 bis 6 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Cinacalcet wird im Studienvergleich bei nüchternen Patienten mit etwa 20-25 % angenommen. Die Einnahme von Mimpara mit Nahrungsmitteln führt zu einer ungefähr 50-80 %igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cinacalcet. Die Cinacalcet-Plasmakonzentrationen steigen gleichermaßen unabhängig vom Fettgehalt einer Mahlzeit.

Bei Dosierungen über 200 mg war die Resorption, wahrscheinlich aufgrund schlechter Löslichkeit, gesättigt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist hoch (ca. 1.000 Liter), was auf eine umfangreiche Verteilung hinweist. Cinacalcet wird zu ca. 97 % an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich minimal in die roten Blutkörperchen.

Nach der Resorption fällt die Cinacalcet-Konzentration zweiphasig ab, mit einer initialen Halbwertszeit von ca. 6 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 30 bis 40 Stunden. Das Fließgleichgewicht des Cinacalcet-Spiegels wird innerhalb von 7 Tagen bei einer minimalen Akkumulation erreicht. Die Pharmakokinetik von Cinacalcet verändert sich im Laufe der Zeit nicht.

Biotransformation

Cinacalcet wird durch mehrere Enzyme metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4 und CYP1A2 (der Einfluss von CYP1A2 wurde klinisch nicht untersucht). Die wichtigsten zirkulierenden Metaboliten sind inaktiv.

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist Cinacalcet ein starker Inhibitor von CYP2D6, ist aber in den Konzentrationen, die klinisch erreicht werden, weder ein Inhibitor für andere CYP-Enzyme, einschließlich CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4, noch ein Induktor von CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4.

Elimination

Nach Anwendung einer radioaktiv markierten Dosis von 75 mg bei gesunden Probanden wurde Cinacalcet schnell und umfangreich durch Oxidation mit nachfolgender Konjugation metabolisiert.

Die renale Exkretion der Metaboliten war der vorherrschende Eliminationsweg der Radioaktivität. Ungefähr 80 % der Dosis wurden im Urin, 15 % in den Fäzes wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC und C_{\max} von Cinacalcet steigen ungefähr linear innerhalb des Dosierungsbereichs von 30 bis 180 mg einmal täglich.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bald nach Anwendung beginnt das PTH bis zu einem Nadir bei ungefähr 2 bis 6 Stunden nach Anwendung abzufallen, korrespondierend mit C_{\max} von Cinacalcet. Anschließend, wenn die Cinacalcet-Spiegel abzufallen beginnen, steigen die PTH-Spiegel bis 12 Stunden nach Anwendung. Die PTH-Absenkung bleibt anschließend ungefähr konstant bis zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls. In klinischen Studien mit Mimpara wurden PTH-Spiegel am Ende des Dosierungsintervalls gemessen.

Ältere Patienten: Es konnten keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cinacalcet in Bezug auf das Alter der Patienten gefunden werden.

Niereninsuffizienz: Das pharmakokinetische Profil von Cinacalcet bei Patienten mit milder, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz und bei Patienten unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse ist vergleichbar mit dem gesunder Probanden.

Leberinsuffizienz: Milde Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht merklich. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion ist die durchschnittliche AUC von Cinacalcet bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung ungefähr zweimal höher und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ungefähr viermal höher. Die mittlere Halbwertszeit von Cinacalcet ist bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung um 33 % bzw. 70 % verlängert. Die Proteinbindung von Cinacalcet wird durch eine Störung der Leberfunktion nicht beeinflusst. Da die Dosen für jeden Patienten auf Basis von Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern titriert werden, ist keine zusätzliche Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht: Die Clearance von Cinacalcet kann bei Frauen niedriger sein als bei Männern. Da die Dosen für jeden Patienten titriert werden, ist keine zusätzliche Anpassung der Dosis nach Geschlecht erforderlich.

Kinder und Jugendliche: Die Pharmakokinetik von Cinacalcet wurde bei pädiatrischen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 3 bis 17 Jahren untersucht. Nach einmal täglich angewendeten oralen Einzel- und Mehrfachdosen von Cinacalcet waren die Cinacalcet-Konzentrationen im Plasma (C_{\max} und AUC-Werte nach Normalisierung entsprechend Dosis und Gewicht) den bei erwachsenen Patienten beobachteten Werten ähnlich.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss der demographischen Charakteristika zu untersuchen. Diese Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit, der Körperoberfläche und des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Cinacalcet.

Rauchen: Die Clearance von Cinacalcet ist bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern, möglicherweise aufgrund der Induktion eines CYP1A2-vermittelten Metabolismus. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein, wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt oder aufhört, da sich dadurch die Cinacalcet-Plasmaspiegel verändern können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cinacalcet hat sich bei Kaninchen als nicht-teratogen erwiesen, wenn es in einer Dosis – berechnet auf der Basis der AUC – angewendet wurde, die 0,4-mal so hoch war wie die maximale humantherapeutische Dosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (180 mg täglich). Die nicht-teratogene Dosis bei Ratten betrug das 4,4-Fache der maximalen Dosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, berechnet auf der Basis der AUC. Bei einer Exposition entsprechend dem bis zu 4-Fachen der durch eine humantherapeutische Dosis von 180 mg/Tag erreichten Exposition waren keine Auswirkungen auf die Fertilität von Männchen und Weibchen zu verzeichnen (die Sicherheitsgrenzen bei der kleinen Patientenpopulation, die täglich eine maximale klinische Dosis von 360 mg erhielt, entsprechen ungefähr der Hälfte der obengenannten Werte).

Bei trächtigen Ratten wurde eine leichte Erniedrigung des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme bei der Anwendung der Höchstdosis beobachtet. Ein reduziertes fötales Gewicht wurde bei Ratten bei solchen Dosen festgestellt, bei denen die Muttertiere eine schwere Hypokalzämie aufwiesen. Es wurde gezeigt, dass Cinacalcet bei Kaninchen die Plazentaschranke überschreitet.

Cinacalcet zeigte kein genotoxisches oder karzinogenes Potenzial. Die Sicherheitsgrenzen aus toxikologischen Studien sind – aufgrund der dosislimitierenden Hypokalzämie, die im Tiermodell beobachtet wurde – eng. Grauer Star und Linseneintrübungen wurden in den chronischen Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien bei Nagern beobachtet. Diese wurden jedoch nicht in Studien bei Hunden und Affen oder in klinischen Studien beobachtet, bei denen die Entstehung von grauem Star überwacht wurde. Es ist bekannt, dass grauer Star bei Nagern infolge einer Hypokalzämie auftritt.

Bei *in-vitro*-Studien wurde festgestellt, dass die IC₅₀-Werte für den Serotonin-Transporter bzw. die ATP-abhängigen Kaliumkanäle 7- bzw. 12-fach höher waren als der unter den gleichen experimentellen Bedingungen gemessene EC₅₀-Wert für den Calcium-sensitiven Rezeptor. Die klinische Relevanz ist unbekannt, es kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass Cinacalcet das Potenzial besitzt, auf diese sekundären Parameter zu wirken.

In Toxizitätsstudien wurde bei jungen Hunden Tremor infolge verringerten Serumcalciums, Übelkeit, verringertes Körpergewicht und Körpergewichtszunahme, verringerte Masse an roten Blutkörperchen, leichte Erniedrigung der Parameter in der Knochendichtemessung, reversible Erweiterung der Wachstumsfugen der langen Knochen sowie histologische lymphoide Veränderungen (beschränkt auf die Thoraxhöhle und zurückzuführen auf chronisches Erbrechen) beobachtet. Jede dieser Wirkungen wurde beobachtet bei einer systemischen Exposition (auf Basis der AUC), die der humantherapeutischen Exposition bei Patienten bei maximaler Dosis für sekundären HPT ungefähr äquivalent war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenfilm

Carnaubawachs
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Glyceroltriacetat
Indigocarmin (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Macrogol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aclar/PVC/PVAc/Aluminiumfolie mit 14 Tabletten. Packungsgrößen mit 14 Tabletten (1 Blisterpackung), 28 Tabletten (2 Blisterpackungen) und 84 Tabletten (6 Blisterpackungen) pro Umkarton.

Flaschen aus HDPE mit einem Wattestopfen und einem kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit einem Induktionssiegel, in einem Umkarton verpackt. Jede Flasche enthält 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/04/292/001 – 30 mg Karton mit 14 Tabletten
EU/1/04/292/002 – 30 mg Karton mit 28 Tabletten
EU/1/04/292/003 – 30 mg Karton mit 84 Tabletten
EU/1/04/292/004 – 30 mg Flasche mit 30 Tabletten

EU/1/04/292/005 – 60 mg Karton mit 14 Tabletten
EU/1/04/292/006 – 60 mg Karton mit 28 Tabletten
EU/1/04/292/007 – 60 mg Karton mit 84 Tabletten
EU/1/04/292/008 – 60 mg Flasche mit 30 Tabletten
EU/1/04/292/009 – 90 mg Karton mit 14 Tabletten
EU/1/04/292/010 – 90 mg Karton mit 28 Tabletten
EU/1/04/292/011 – 90 mg Karton mit 84 Tabletten
EU/1/04/292/012 – 90 mg Flasche mit 30 Tabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Oktober 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. September 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Mimpara 2,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Mimpara 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mimpara 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Jede Kapsel enthält 1 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Mimpara 2,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Jede Kapsel enthält 2,5 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Mimpara 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Jede Kapsel enthält 5 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis cremeweißes Granulat zur Entnahme aus Kapseln.

Mimpara 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Die Kapsel besteht aus einem dunkelgrünen Oberteil, das mit „AMG“ gekennzeichnet ist, und einem weißen, opaken Unterteil, das mit „1 mg“ gekennzeichnet ist.

Mimpara 2,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Die Kapsel besteht aus einem kräftig-gelben Oberteil, das mit „AMG“ gekennzeichnet ist, und einem weißen, opaken Unterteil, das mit „2,5 mg“ gekennzeichnet ist.

Mimpara 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Die Kapsel besteht aus einem blauen Oberteil, das mit „AMG“ gekennzeichnet ist, und einem weißen, opaken Unterteil, das mit „5 mg“ gekennzeichnet ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) bei erwachsenen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Kinder und Jugendliche

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) bei dialysepflichtigen Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 3 Jahren und älter, deren sekundärer HPT mit einer Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Mimpara kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann (siehe Abschnitt 5.1).

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen

Verminderung von Hyperkalzämie bei erwachsenen Patienten mit:

- Nebenschilddrüsenkarzinom.
- primärem HPT, bei denen eine Parathyreoidektomie aufgrund der Serumcalciumspiegel (wie in den relevanten Behandlungsrichtlinien definiert) angezeigt wäre, jedoch klinisch nicht angebracht oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene ist 30 mg einmal täglich. Um einen Zielwert des Parathormons (PTH) bei Dialysepatienten zwischen 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), gemessen mit dem Intakt-PTH (iPTH)-Assay, zu erreichen, sollte Mimpara alle 2 bis 4 Wochen titriert werden bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich. Die PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach der Gabe von Mimpara gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden.

Ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung von Mimpara muss der PTH-Spiegel gemessen werden. Während der Erhaltungsphase muss das PTH ungefähr alle ein bis drei Monate kontrolliert werden. Zur Messung der PTH-Spiegel kann entweder das Intakt-PTH (iPTH) oder das Bio-Intakt-PTH (biPTH) verwendet werden. Die Behandlung mit Mimpara verändert das Verhältnis zwischen iPTH und biPTH nicht.

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Mimpara bestimmt und überwacht werden und es sollte an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von den durch Ihr örtliches Labor angewendeten Methoden kann der Normbereich des Calciumspiegels variieren.

Während der Dosistitration sollten die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden. Nach Beginn der Therapie oder nach Dosisanpassung von Mimpara muss die Kontrolle innerhalb 1 Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr monatlich gemessen werden. Für den Fall, dass die korrigierten Serumcalciumspiegel unter 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) fallen und/oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, wird das folgende Vorgehen empfohlen:

Korrigierte Serumcalciumwerte oder klinische Symptome einer Hypokalzämie	Empfehlungen
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) und > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei Auftreten klinischer Symptome einer Hypokalzämie	Calciumhaltige Phosphatbinder, Vitamin D und/oder Anpassung der Calciumkonzentration im Dialysat können nach klinischem Ermessen zur Erhöhung des Serumcalciums angewendet werden.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) und > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei anhaltenden Symptomen einer Hypokalzämie trotz Versuchen, das Serumcalcium zu erhöhen	Mimpara-Dosis verringern oder aussetzen.

Korrigierte Serumcalciumwerte oder klinische Symptome einer Hypokalzämie	Empfehlungen
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei anhaltenden Symptomen einer Hypokalzämie und wenn Vitamin D nicht erhöht werden kann.	Anwendung von Mimpara aussetzen, bis die Serumcalciumwerte 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) erreichen und/oder Symptome einer Hypokalzämie abgeklungen sind. Die Behandlung sollte mit der nächstniedrigen Dosis von Mimpara wiederaufgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Mimpara im oberen Bereich des altersspezifischen Referenzintervalls oder darüber liegen und es sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von den durch Ihr örtliches Labor angewendeten Methoden sowie dem Alter des Kindes/Patienten variiert der Normbereich des Calciums.

Die empfohlene Anfangsdosis für Kinder im Alter von ≥ 3 Jahren bis < 18 Jahren ist ≤ 0,20 mg/kg einmal täglich basierend auf dem Trockengewicht des Patienten (siehe Tabelle 1).

Die Dosis kann erhöht werden, um einen gewünschten iPTH-Zielbereich zu erreichen. Die Dosis sollte entsprechend den verfügbaren Dosisstufen (siehe Tabelle 1) sequenziell nicht öfter als alle 4 Wochen erhöht werden. Die Dosis kann bis zu einer maximalen Dosis von 2,5 mg/kg/Tag erhöht werden, darf aber eine tägliche Gesamtdosis von 180 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: Tägliche Mimpara-Dosis bei Kindern und Jugendlichen

Trockengewicht des Patienten (kg)	Anfangsdosis (mg)	Verfügbare sequenzielle Dosisstufen (mg)
10 bis < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 und 15
≥ 12,5 bis < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 und 30
≥ 25 bis < 36	5	5; 10; 15; 30 und 60
≥ 36 bis < 50		5; 10; 15; 30; 60 und 90
≥ 50 bis < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 und 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 und 180

Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln

PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach Einnahme von Mimpara bestimmt werden, und iPTH sollte 1 bis 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Mimpara oder Dosisanpassung von Mimpara gemessen werden.

Die Dosis sollte entsprechend des iPTH, wie untenstehend aufgeführt, angepasst werden:

- Wenn iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) und ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l) ist, Mimpara-Dosis auf die nächstniedrige Dosis senken.
- Wenn iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Behandlung mit Mimpara unterbrechen und Mimpara mit der nächstniedrigen Dosis wiederaufnehmen, sobald der iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ist. Wenn die Behandlung mit Mimpara für mehr als 14 Tage unterbrochen wurde, Wiederaufnahme mit der empfohlenen Anfangsdosis.

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln

Serumcalcium sollte innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Behandlung mit Mimpara oder Dosisanpassung von Mimpara bestimmt werden.

Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, wird eine wöchentliche Bestimmung des Serumcalciums empfohlen. Serumcalciumspiegel bei Kindern und Jugendlichen sollten innerhalb des Normbereiches gehalten werden. Wenn die Serumcalciumspiegel unter den Normbereich sinken oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, sollten angemessene Schritte zur Dosisanpassung entsprechend untenstehender Tabelle 2 vorgenommen werden:

Tabelle 2: Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 3 bis < 18 Jahren

Korrigierter Serumcalciumwert oder klinische Symptome einer Hypokalzämie	Dosierungsempfehlungen
Korrigiertes Serumcalcium ist an oder unter der altersspezifischen unteren Grenze des Normbereichs <u>oder</u> wenn Symptome einer Hypokalzämie auftreten, unabhängig vom Calciumwert.	Behandlung mit Mimpara aussetzen* Anwendung von Calciumergänzung, calciumhaltigen Phosphatbindern und/oder Vitamin D, wie klinisch angezeigt.
Korrigiertes Gesamt-Serumcalcium ist über der altersspezifischen unteren Grenze des Normbereichs, <u>und</u> Symptome einer Hypokalzämie sind abgeklungen.	Wiederaufnahme mit der nächstniedrigen Dosis. Wenn die Behandlung mit Mimpara für mehr als 14 Tage unterbrochen wurde, Wiederaufnahme mit der empfohlenen Anfangsdosis. Wenn der Patient vor der Unterbrechung die niedrigste Dosis erhalten hat (1 mg/Tag), Wiederaufnahme mit derselben Dosis (1 mg/Tag).

*Wenn die Anwendung unterbrochen wurde, sollte das korrigierte Serumcalcium innerhalb von 5 bis 7 Tagen bestimmt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mimpara bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren in der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus ist nicht erwiesen. Es liegen unzureichende Daten vor.

Wechsel von Etelcalcetid zu Mimpara

Der Wechsel von Etelcalcetid zu Mimpara sowie die angemessene Auswaschzeit wurden nicht bei Patienten untersucht. Bei Patienten, welche Etelcalcetid abgesetzt haben, sollte die Behandlung mit Mimpara nicht begonnen werden, bis nicht mindestens drei aufeinanderfolgende Hämodialysebehandlungen durchgeführt wurden, wobei zu diesem Zeitpunkt Serumcalcium bestimmt werden sollte. Vor dem Behandlungsbeginn mit Mimpara ist sicherzustellen, dass die Serumcalciumspiegel im Normbereich liegen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis von Mimpara für Erwachsene ist 30 mg zweimal täglich. Die Dosis von Mimpara sollte alle 2 bis 4 Wochen schrittweise von 30 mg zweimal täglich auf 60 mg zweimal täglich, 90 mg zweimal täglich bis zu 90 mg drei- bis viermal täglich erhöht werden, je nach Bedarf, um die Serumcalciumkonzentration bis zur oberen Grenze des Normbereichs oder darunter zu senken. Die Maximaldosis, die in klinischen Studien angewendet wurde, war 90 mg viermal täglich.

Das Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Therapie mit Mimpara oder nach Dosisanpassung von Mimpara gemessen werden. Wenn die Erhaltungsdosis eingestellt ist, muss der Serumcalciumspiegel alle 2 bis 3 Monate gemessen werden. Nach Titration bis zur maximalen Dosis von Mimpara muss das Serumcalcium in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Wenn eine klinisch relevante Senkung des Serumcalciums nicht erhalten werden kann, muss ein Abbruch der Therapie mit Mimpara in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mimpara bei Kindern in der Behandlung des Nebenschilddrüsenkarzinoms und des primären Hyperparathyreoidismus ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Mimpara muss mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden, und die Behandlung sollte während der Doseinstellung und der weiteren Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

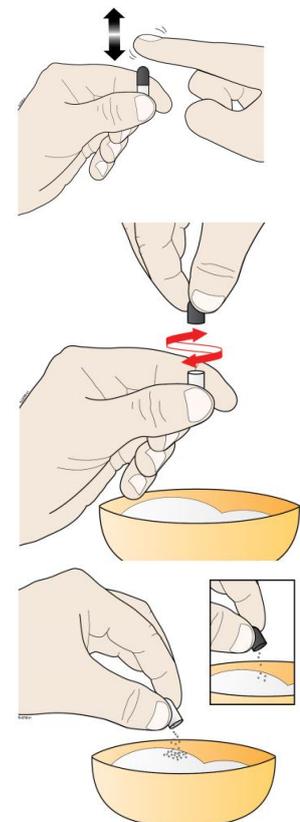
Das Mimpara-Granulat kann oral oder über eine transnasale oder eine PEG-Sonde angewendet werden.

Die Kapseln dürfen **nicht** geschluckt werden. Die Kapsel muss geöffnet und der gesamte Inhalt einer Kapsel soll auf Nahrung oder in Flüssigkeit gestreut und eingenommen werden. Um Dosierungsfehler zu vermeiden, sollten Kapseln verschiedener Stärken (1, 2,5 oder 5 mg) **nicht** vermischt werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

Es wird empfohlen, Mimpara mit oder kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen, da in Studien eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Cinacalcet bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme gezeigt wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Orale Anwendung

Die Kapseln werden geöffnet, indem man zunächst vorsichtig an der Kapsel klopft, sodass sich der Inhalt im Unterteil der Kapsel absetzt (weißer Teil der Kapsel), und dann das farbige Oberteil leicht zusammendrückt und vom weißen Unterteil der Kapsel abdreht. Es wird empfohlen, dass die Kapsel während des Öffnens senkrecht über der kleinen Menge weicher Nahrung oder Flüssigkeit gehalten wird.



Das gesamte Granulat sollte auf eine kleine Menge weicher Nahrung (z. B. Apfelmus oder Joghurt) oder auf Flüssigkeit (z. B. Apfelsaft oder renale Flüssignahrung) gestreut und geschluckt werden. Wenn 1-3 Kapseln pro Tag angewendet werden, sollten mindestens 15 ml Nahrung verwendet werden; wenn 4-6 Kapseln pro Tag eingenommen werden, sollten mindestens 30 ml Nahrung verwendet werden.

Patienten sollten nach der Einnahme Flüssigkeit zu sich nehmen, um sicherzustellen, dass die gesamte Mischung geschluckt wurde.

Es wird nicht empfohlen, das Granulat mit Wasser zu vermischen, weil es zu einem bitteren Geschmack führen kann.

Das mit weicher Nahrung bzw. mit Flüssigkeit vermischte Granulat sollte sofort eingenommen werden.

Anwendung unter Verwendung von transnasalen oder PEG-Sonden

- Bei Patienten, die transnasale oder PEG-Sonden haben, kann das Granulat mit einer kleinen Menge Wasser (mindestens 5 ml) unter Verwendung einer PVC-Spritze gegeben werden. Die verwendete enterale Sonde muss mit einem angemessenen Volumen gespült werden. Das Granulat ist nicht kompatibel mit Sonden, die aus Polyurethan und Silikon hergestellt sind.

Mimpara ist auch als Tablette verfügbar. Kinder, die Dosen von 30 mg oder mehr benötigen und in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, können entsprechende Dosen von Mimpara-Tabletten erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hypokalzämie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serumcalcium

Im Zusammenhang mit Hypokalzämie wurden lebensbedrohliche Ereignisse und tödliche Folgen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet, die mit Mimpara behandelt wurden. Als Symptome einer Hypokalzämie können Parästhesien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Tetanie und Krampfanfälle auftreten. Eine Abnahme des Serumcalciums kann auch das QT-Intervall verlängern und möglicherweise ventrikuläre Arrhythmien infolge von Hypokalzämie verursachen. Fälle von QT-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien wurden bei Patienten berichtet, die mit Cinacalcet behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit sonstigen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, wie Patienten mit bekanntem kongenitalem Long-QT-Syndrom oder Patienten, die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine QT-Verlängerung verursachen.

Da Cinacalcet die Serumcalciumspiegel senkt, müssen Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie sorgfältig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Behandlungsbeginn oder Dosisanpassung von Mimpara gemessen werden.

Erwachsene

Eine Behandlung mit Mimpara sollte bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der Untergrenze des Normbereiches nicht begonnen werden.

Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit begleitender Dialysebehandlung, die mit Mimpara behandelt wurden, hatten etwa 30 % der Patienten mindestens einen Serumcalciumwert unter 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung des sekundären HPT mit Mimpara bei ≥ 3 Jahre alten Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz, die sich einer dauerhaften Dialysetherapie unterziehen, sollte nur dann eingeleitet werden, wenn deren sekundären HPT mit der Standardtherapie nicht angemessen kontrolliert werden kann und das Serumcalcium im oberen Bereich des altersspezifischen Referenzintervalls oder darüber liegt.

Die Serumcalciumwerte sowie die Therapiecompliance des Patienten müssen während der Behandlung mit Cinacalcet engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Keine Einleitung der

Behandlung mit Cinacalcet bzw. keine Erhöhung der Dosis, wenn vermutet wird, dass die Einhaltung der verschriebenen Therapie nicht gewährleistet ist

Vor Einleitung der Behandlung und während der Behandlung mit Cinacalcet sind Risiken und Nutzen der Behandlung und die Fähigkeit des Patienten, den Empfehlungen zur Überwachung des Risikos einer Hypokalzämie und zum Umgang damit zu folgen, zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche und/oder ihre Betreuungspersonen sind über die Symptome einer Hypokalzämie und über die Wichtigkeit, sich an die Anweisungen zur Überwachung des Serumcalciums sowie zu Dosierung und Art der Anwendung zu halten, zu informieren.

Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz ist Cinacalcet nicht indiziert. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen Patienten, die mit Cinacalcet behandelt wurden, im Vergleich zu dialysepflichtigen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, die mit Cinacalcet behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Hypokalzämie (Serumcalciumspiegel < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) besteht. Dies kann auf niedrigere Ausgangswerte der Calciumspiegel und/oder auf eine Nieren-Restfunktion zurückzuführen sein.

Krampfanfälle

Bei Patienten, die mit Mimpara behandelt wurden, wurden Fälle von Krampfanfällen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Schwelle für das Auslösen von Krampfanfällen ist durch signifikante Reduktionen der Serumcalciumspiegel gesenkt. Daher sollten die Serumcalciumspiegel bei Patienten, die Mimpara erhalten, engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen.

Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion wurde von Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz berichtet, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit Cinacalcet nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte und die möglicherweise durch die Verminderung der Serumcalciumspiegel hervorgerufen wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Mimpara sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die andere Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken. Der Serumcalciumspiegel ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Mimpara erhalten, sollten nicht mit Etelcalcetid behandelt werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einer schweren Hypokalzämie führen.

Allgemein

Wenn die PTH-Spiegel dauerhaft unter dem etwa 1,5-Fachen der oberen Grenze des Normbereichs (gemessen mit dem iPTH-Assay) gehalten werden, kann sich eine adynamische Knochenerkrankung entwickeln. Falls bei Patienten unter einer Therapie mit Mimpara die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielbereich absinken, muss die Dosis von Mimpara und/oder Vitamin D gesenkt oder die Therapie unterbrochen werden.

Testosteronspiegel

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen die Testosteronspiegel häufig unter dem Normbereich. In einer klinischen Studie mit erwachsenen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sanken nach einer 6-monatigen Behandlung die Spiegel freien Testosterons um 31,3 % (Median) bei Patienten, die mit Mimpara behandelt wurden, und um 16,3 % (Median) bei den

mit Placebo behandelten Patienten. Eine offene Weiterführung dieser Studie zeigte keine weitere Verminderung der freien und der gesamten Testosteronkonzentration über einen Zeitraum von 3 Jahren bei Patienten, die mit Mimpara behandelt wurden. Die klinische Bedeutung dieser Reduktionen des Serumtestosterons ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Wegen der Wahrscheinlichkeit eines 2- bis 4-fach höheren Cinacalcet-Plasmaspiegels bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation) muss Mimpara bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet und die Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie den Calciumspiegel senken

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken, und Mimpara kann zu einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie führen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die Mimpara erhalten, sollte kein Etelcalcetid gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalcet

Cinacalcet wird teilweise durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Ketoconazol zweimal täglich, einem starken Hemmstoff von CYP3A4, resultierte in einer ungefähr 2-fachen Erhöhung der Cinacalcet-Spiegel. Eine Dosisanpassung von Mimpara kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Mimpara einnimmt, eine Therapie mit einem starken Hemmstoff (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Telithromycin, Voriconazol, Ritonavir) oder einem Induktor dieses Enzyms (z. B. Rifampicin) beginnt oder beendet.

In-vitro-Daten zeigen, dass Cinacalcet teilweise über das Enzym CYP1A2 metabolisiert wird. Rauchen induziert CYP1A2; es wurde beobachtet, dass die Clearance von Cinacalcet bei Rauchern 36-38 % höher ist als bei Nichtrauchern. Die Auswirkungen von CYP1A2-Hemmern (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) auf die Cinacalcet-Plasmaspiegel wurden nicht untersucht. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein, wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt oder aufhört oder wenn eine begleitende Behandlung mit einem starken CYP1A2-Hemmer initiiert oder beendet wird.

Calciumcarbonat

Die gleichzeitige Anwendung von Calciumcarbonat (1.500 mg Einmalgabe) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

Sevelamer

Die gleichzeitige Anwendung von Sevelamer (2.400 mg 3-mal täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

Pantoprazol

Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1-mal täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

Wirkung von Cinacalcet auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die durch das Enzym P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert werden: Cinacalcet ist ein starker Hemmstoff von CYP2D6. Daher sind eventuell Dosisanpassungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel notwendig, falls Mimpara zusammen mit anderen individuell titrierten Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol, Desipramin, Nortriptylin, Clomipramin).

Desipramin: Die gleichzeitige Anwendung von 90 mg Cinacalcet einmal täglich und 50 mg Desipramin, einem trizyklischen Antidepressivum, das hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert wird, erhöhte die Desipramin-Exposition in schnellen CYP2D6-Metabolisierern signifikant um das 3,6-Fache (90 % KI 3,0; 4,4).

Dextromethorphan: Mehrfachdosen von 50 mg Cinacalcet erhöhten die AUC von 30 mg Dextromethorphan (hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert) in schnellen CYP2D6-Metabolisierern um das 11-Fache.

Warfarin: Orale Mehrfachdosen von Cinacalcet hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin (gemessen anhand der Prothrombin-Zeit und des Blutgerinnungsfaktors VII).

Das Fehlen einer Wirkung von Cinacalcet auf die Pharmakokinetik von R- und S-Warfarin und das Fehlen einer Autoinduktion bei Mehrfachdosierung bei Patienten deuten darauf hin, dass Cinacalcet kein Induktor von CYP3A4, CYP1A2 oder CYP2C9 beim Menschen ist.

Midazolam: Die gleichzeitige Anwendung von Cinacalcet (90 mg) und oral eingenommenem Midazolam (2 mg), einem CYP3A4- und CYP3A5-Substrat, veränderte die Pharmakokinetik von Midazolam nicht. Diese Daten weisen darauf hin, dass Cinacalcet die Pharmakokinetik jener Arzneimittel, die über CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden, wie z. B. bestimmte Immunsuppressiva (einschließlich Cyclosporin und Tacrolimus), nicht beeinflussen sollte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Cinacalcet bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. In Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine embryonalen/fötalen Toxizitäten beobachtet, mit Ausnahme eines verminderten fötalen Gewichtes bei Ratten in Dosen, die mit einer maternalen Toxizität in Verbindung gebracht werden (siehe Abschnitt 5.3). Mimpara sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cinacalcet in die Muttermilch übergeht. Cinacalcet geht bei laktierenden Ratten in einem hohen Milch/Plasma-Verhältnis in die Muttermilch über. Nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Mimpara zu unterbrechen ist.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten in Bezug auf die Auswirkung von Cinacalcet auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mimpara kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Schwindel und Krampfanfälle von Patienten, die dieses Arzneimittel eingenommen haben, berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Basierend auf verfügbaren Daten von Patienten, die in Placebo-kontrollierten Studien und einarmigen Studien Cinacalcet erhielten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen. Übelkeit und Erbrechen waren bei der Mehrzahl der Patienten vorübergehend und mild bis mäßig im Schweregrad. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen war hauptsächlich auf Übelkeit und Erbrechen zurückzuführen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Placebo-kontrollierten Studien und einarmigen Studien zumindest möglicherweise als mit der Cinacalcet-Behandlung, basierend auf einem „best-evidence assessment“ der Kausalität, in Zusammenhang stehend betrachtet wurden, werden nachfolgend entsprechend folgender Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Häufigkeit von Nebenwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien und entsprechend den Erfahrungen nach Markteinführung:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig*	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Krampfanfälle [†] Schwindel Parästhesien Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt*	Verschlechterung der Herzinsuffizienz [†] QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie [†]
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektion der oberen Atemwege Dyspnoe Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen
	Häufig	Dyspepsie Diarrhö Bauchschmerzen Oberbauchschmerzen Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie Muskelkrämpfe Rückenschmerzen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Hypokalzämie [†] Hyperkaliämie Verminderte Testosteronwerte [†]

[†]siehe Abschnitt 4.4

*siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sind nach Markteinführung von Mimpara beobachtet worden. Die Häufigkeit der einzelnen bevorzugten Bezeichnungen („preferred terms“), einschließlich Angioödem und Urtikaria, kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Markteinführung wurde von idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei mit Cinacalcet behandelten Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet. Die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie infolge einer Hypokalzämie

QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie infolge einer Hypokalzämie sind nach Markteinführung von Mimpara beobachtet worden. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Mimpara für die Behandlung des sekundären HPT bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien und einer einarmigen Studie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Unter allen pädiatrischen Patienten, die Cinacalcet im Rahmen von klinischen Studien erhalten haben, hatten insgesamt 19 Patienten (24,1 %; 64,5 pro 100 Patientenjahre) mindestens ein unerwünschtes Ereignis von Hypokalzämie. Ein tödlicher Ausgang wurde bei einem Studienpatienten mit schwerer Hypokalzämie in einer pädiatrischen klinischen Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Mimpara sollte bei Kindern und Jugendlichen nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko rechtfertigt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosiseinstellungen bis zu 300 mg einmal täglich wurden bei erwachsenen dialysepflichtigen Patienten ohne unerwünschten Ausgang angewendet. Eine Tagesdosis von 3,9 mg/kg wurde bei einem pädiatrischen dialysepflichtigen Patienten im Rahmen einer klinischen Studie angewendet mit nachfolgenden milden Bauchschmerzen, milder Übelkeit und mildem Erbrechen.

Die Überdosierung von Mimpara kann zu Hypokalzämie führen. Im Falle einer Überdosierung sollten eine Beobachtung der Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie und eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Da Cinacalcet stark an Proteine bindet, ist die Hämodialyse keine effektive Behandlung bei Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten.
ATC-Code: H05BX01

Wirkmechanismus

Der Calcium-sensitive Rezeptor auf der Oberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüse ist der Schlüsselregulator für die Parathormon-Sekretion. Cinacalcet ist ein calcimimetisch wirksames Agens, welches die Parathormonspiegel direkt durch Erhöhung der Empfindlichkeit des Calcium-sensitiven Rezeptors gegenüber extrazellulärem Calcium erniedrigt. Die Reduktion des PTH-Spiegels korreliert mit einer gleichzeitigen Senkung der Serumcalciumspiegel.

Die Reduktion der PTH-Spiegel korreliert mit der Cinacalcet-Konzentration.

Nach Erreichen eines Fließgleichgewichtes bleiben die Serumcalciumkonzentrationen über das gesamte Dosierungsintervall konstant.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene

Es wurden drei sechsmonatige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, die einen unkontrollierten sekundären HPT aufwiesen (n = 1.136). Die demographischen und die Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für die Dialysepatienten-Population mit sekundärem HPT. Die mittleren iPTH-Ausgangskonzentrationen in den drei Studien lagen bei 733 und 683 pg/ml (77,8 und 72,4 pmol/l) für die Cinacalcet- bzw. die Placebogruppen. 66 % der Patienten erhielten bei Studienstart Vitamin D, und mehr als 90 % erhielten Phosphatbinder. Signifikante Reduktionen bei iPTH, Calcium-Phosphat-Produkt (Ca x P) im Serum, Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalcet behandelten Patientengruppe im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten, welche die Standardtherapie erhielten, beobachtet. Die Resultate waren in den drei Studien konsistent. In den einzelnen Studien wurde der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit einem iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) von 41 %, 46 % und 35 % der Patienten erreicht, die Cinacalcet erhielten, verglichen mit 4 %, 7 % und 6 % der Patienten, die Placebo erhielten. Ungefähr 60 % der mit Cinacalcet behandelten Patienten erreichten eine ≥ 30 %ige Reduktion der iPTH-Spiegel. Dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH-Spiegel hinweg konsistent. Die mittlere Verminderung von Ca x P im Serum, Calcium bzw. Phosphat lag bei 14 %, 7 % bzw. 8 %.

Die Reduktionen von iPTH und Ca x P konnten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten aufrechterhalten werden. Cinacalcet senkte iPTH und Ca x P sowie Calcium- und Phosphatspiegel ab, unabhängig vom Ausgangs-iPTH- oder -Ca x P-Spiegel, von der Art der Dialyse (Peritonealdialyse versus Hämodialyse), von der Dauer der Dialyse und davon, ob Vitamin D angewendet wurde oder nicht.

Die Reduktionen der PTH-Spiegel waren mit einer nicht-signifikanten Reduktion der Marker für den Knochenmetabolismus (knochenspezifische alkalische Phosphatase, N-Telopeptid, Knochenumsatz und Knochenfibrose) assoziiert. In einer Post-hoc-Analyse gepoolter Daten aus klinischen Studien über 6 und 12 Monate waren die Kaplan-Meier-Schätzer für Knochenbrüche und Parathyreoidektomien in der Cinacalcet-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Klinische Studien bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus weisen darauf hin, dass Cinacalcet die PTH-Spiegel in einem ähnlichen Ausmaß reduziert wie bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus. Jedoch wurden Wirksamkeit, Sicherheit, optimale Dosis und Behandlungsziele nicht bei der Behandlung von Prädialysepatienten mit Nierenversagen untersucht. Diese Studien zeigen, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht dialysepflichtig sind und mit Cinacalcet behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für eine Hypokalzämie im Vergleich zu den mit Cinacalcet behandelten dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben. Dies kann auf niedrigere Ausgangswerte der Calciumspiegel und/oder auf eine vorhandene Nieren-Restfunktion zurückzuführen sein.

EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) war eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, welche Cinacalcet versus Placebo bezüglich der Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos und kardiovaskulärer Ereignisse bei 3.883 Dialysepatienten mit sekundärem HPT und chronischer Niereninsuffizienz evaluierte. Die Studie erreichte nicht ihr primäres Ziel, eine Reduktion des Risikos der Gesamtmortalität oder von kardiovaskulären Ereignissen einschließlich Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina, Herzversagen oder eines peripheren vaskulären Ereignisses nachzuweisen (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; $p = 0,112$). In einer Sekundäranalyse betrug die Hazard Ratio für den primären zusammengesetzten Endpunkt 0,88 (95 % KI: 0,79; 0,97) nach Bereinigung entsprechend den Ausgangscharakteristika.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cinacalcet für die Behandlung des sekundären HPT bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz wurden in zwei randomisierten kontrollierten Studien und einer einarmigen Studie untersucht.

Studie 1 war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, in der 43 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren randomisiert wurden, um entweder Cinacalcet ($n = 22$) oder Placebo ($n = 21$) zu erhalten. Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen Dosistitratonsphase, gefolgt von einer 6-wöchigen Wirksamkeitsbewertungsphase (efficacy assessment phase; EAP) sowie einer 30-wöchigen offenen Verlängerung. Das mittlere Alter zu Studienbeginn lag bei 13 (Bereich 6 bis 18) Jahren. Die Mehrheit der Patienten (91 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein. Die mittlere (SD) iPTH-Konzentration zu Studienbeginn lag bei 757,1 (440,1) pg/ml in der Cinacalcetgruppe und bei 795,8 (537,9) pg/ml in der Placebogruppe. Die mittlere (SD) korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration lag zu Studienbeginn bei 9,9 (0,5) mg/dl in der Cinacalcetgruppe und bei 9,9 (0,6) mg/dl in der Placebogruppe. Die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalcet lag bei 1,0 mg/kg/Tag.

Der Anteil der Patienten, der den primären Endpunkt (≥ 30 % Verringerung des mittleren Plasma-iPTH während der EAP seit Studienbeginn: Wochen 25 bis 30) erreicht hat, lag bei 55 % in der Cinacalcetgruppe und bei 19,0 % in der Placebogruppe ($p = 0,02$). Die mittleren Serumcalciumwerte während der EAP lagen bei der Cinacalcet-Behandlungsgruppe im Normbereich. Diese Studie wurde wegen eines Todesfalls aufgrund schwerer Hypokalzämie in der Cinacalcetgruppe vorzeitig abgebrochen (siehe Abschnitt 4.8).

Studie 2 war eine offene Studie, in der 55 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren (13 Jahre im Mittel) randomisiert wurden, um entweder Cinacalcet zusätzlich zur Standardtherapie (standard of care, SOC) ($n = 27$) oder SOC allein ($n = 28$) zu erhalten. Die Mehrheit der Patienten (75 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein. Die mittleren (SD) iPTH-Konzentrationen lagen zu Studienbeginn bei 946 (635) pg/ml in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 1.228 (732) pg/ml in der SOC-Gruppe. Die mittleren (SD) korrigierten Gesamt-Serumcalciumkonzentrationen lagen zu Studienbeginn bei 9,8 (0,6) mg/dl in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 9,8 (0,6) mg/dl in der SOC-Gruppe. 25 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalcet, und die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalcet lag bei 0,55 mg/kg/Tag. Die Studie erreichte nicht ihren primären Endpunkt (≥ 30 % Verringerung des mittleren Plasma-iPTH während der EAP seit Studienbeginn: Wochen 17 bis 20). Eine Verringerung des mittleren Plasma-iPTH um ≥ 30 % wurde seit Studienbeginn während der EAP

bei 22 % der Patienten in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 32 % der Patienten in der SOC-Gruppe erreicht.

Studie 3 war eine 26-wöchige, offene einarmige Studie zur Sicherheit bei Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 6 Jahren (mittleres Alter 3 Jahre). Patienten, die Begleitmedikation erhielten, die dafür bekannt ist, das korrigierte QT-Intervall zu verlängern, waren von der Studie ausgeschlossen. Das mittlere Trockengewicht lag bei Studienbeginn bei 12 kg. Die Anfangsdosis von Cinacalcet lag bei 0,20 mg/kg. Die Mehrheit der Patienten (89 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein.

17 Patienten erhielten mindestens eine Dosis von Cinacalcet, und 11 schlossen mindestens 12 Behandlungswochen ab. Keiner aus der Altersklasse 2-5 Jahre hatte ein korrigiertes Serumcalcium < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Die iPTH-Konzentrationen waren seit Studienbeginn bei 71 % (12 von 17) der Patienten in der Studie um ≥ 30 % verringert.

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

In einer Studie erhielten 46 erwachsene Patienten (29 mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 17 mit primärem HPT und schwerer Hyperkalzämie, bei denen eine Parathyreoidektomie fehlgeschlagen oder kontraindiziert war) Cinacalcet für bis zu 3 Jahre (im Mittel 328 Tage für Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom und im Mittel 347 Tage für Patienten mit primärem HPT). Cinacalcet wurde in Dosen von 30 mg zweimal täglich bis zu 90 mg viermal täglich angewendet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Serumcalciumwerte um ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom sank der mittlere Serumcalciumspiegel von 14,1 mg/dl auf 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l auf 3,1 mmol/l), während bei Patienten mit primärem HPT der Serumcalciumspiegel von 12,7 mg/dl auf 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l auf 2,6 mmol/l) sank. 18 der 29 Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom (62 %) und 15 der 17 Patienten mit primärem HPT (88 %) erreichten eine Reduktion der Serumcalciumwerte um ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 28 Wochen wurden 67 erwachsene Patienten mit primärem HPT eingeschlossen, welche die Kriterien für eine Parathyreoidektomie, basierend auf korrigiertem Gesamt-Serumcalcium [$> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), aber $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)], erfüllten, bei denen jedoch keine Parathyreoidektomie durchführbar war. Cinacalcet wurde mit einer Anfangsdosis von 30 mg zweimal täglich angewendet und titriert, um die korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration im Normbereich zu halten. Ein signifikant höherer Prozentsatz von Cinacalcet-behandelten Patienten erreichte eine mittlere korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration von $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) und eine Abnahme um ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) vom Ausgangswert der mittleren korrigierten Gesamt-Serumcalciumkonzentration im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten (75,8 % versus 0 % bzw. 84,8 % versus 5,9 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Mimpara werden die maximalen Cinacalcet-Plasmakonzentrationen nach etwa 2 bis 6 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Cinacalcet wird im Studienvergleich bei nüchternen Patienten mit etwa 20-25 % angenommen. Die Einnahme von Mimpara mit Nahrungsmitteln führt zu einer ungefähr 50-80 %igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cinacalcet. Die Cinacalcet-Plasmakonzentrationen steigen gleichermaßen unabhängig vom Fettgehalt einer Mahlzeit.

Bei Dosierungen über 200 mg war die Resorption, wahrscheinlich aufgrund schlechter Löslichkeit, gesättigt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist hoch (ca. 1.000 Liter), was auf eine umfangreiche Verteilung hinweist. Cinacalcet wird zu ca. 97 % an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich minimal in die roten Blutkörperchen.

Nach der Resorption fällt die Cinacalcet-Konzentration zweiphasig ab, mit einer initialen Halbwertszeit von ca. 6 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 30 bis 40 Stunden. Das Fließgleichgewicht des Cinacalcet-Spiegels wird innerhalb von 7 Tagen bei einer minimalen Akkumulation erreicht. Die Pharmakokinetik von Cinacalcet verändert sich im Laufe der Zeit nicht.

Biotransformation

Cinacalcet wird durch mehrere Enzyme metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4 und CYP1A2 (der Einfluss von CYP1A2 wurde klinisch nicht untersucht). Die wichtigsten zirkulierenden Metaboliten sind inaktiv.

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist Cinacalcet ein starker Inhibitor von CYP2D6, ist aber in den Konzentrationen, die klinisch erreicht werden, weder ein Inhibitor für andere CYP-Enzyme, einschließlich CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4, noch ein Induktor von CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4.

Elimination

Nach Anwendung einer radioaktiv markierten Dosis von 75 mg bei gesunden Probanden wurde Cinacalcet schnell und umfangreich durch Oxidation mit nachfolgender Konjugation metabolisiert. Die renale Exkretion der Metaboliten war der vorherrschende Eliminationsweg der Radioaktivität. Ungefähr 80 % der Dosis wurden im Urin, 15 % in den Fäzes wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC und C_{max} von Cinacalcet steigen ungefähr linear innerhalb des Dosierungsbereichs von 30 bis 180 mg einmal täglich.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bald nach Anwendung beginnt das PTH bis zu einem Nadir bei ungefähr 2 bis 6 Stunden nach Anwendung abzufallen, korrespondierend mit C_{max} von Cinacalcet. Anschließend, wenn die Cinacalcet-Spiegel abzufallen beginnen, steigen die PTH-Spiegel bis 12 Stunden nach Anwendung. Die PTH-Absenkung bleibt anschließend ungefähr konstant bis zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls. In klinischen Studien mit Mimpara wurden PTH-Spiegel am Ende des Dosierungsintervalls gemessen.

Ältere Patienten: Es konnten keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cinacalcet in Bezug auf das Alter der Patienten gefunden werden.

Niereninsuffizienz: Das pharmakokinetische Profil von Cinacalcet bei Patienten mit milder, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz und bei Patienten unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse ist vergleichbar mit dem gesunder Probanden.

Leberinsuffizienz: Milde Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht merklich. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion ist die durchschnittliche AUC von Cinacalcet bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung ungefähr zweimal höher und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ungefähr viermal höher. Die mittlere Halbwertszeit von Cinacalcet ist bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung um 33 % bzw. 70 % verlängert. Die Proteinbindung von Cinacalcet wird durch eine Störung der Leberfunktion nicht beeinflusst. Da die Dosen für jeden Patienten auf Basis von Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern

titriert werden, ist keine zusätzliche Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht: Die Clearance von Cinacalcet kann bei Frauen niedriger sein als bei Männern. Da die Dosen für jeden Patienten titriert werden, ist keine zusätzliche Anpassung der Dosis nach Geschlecht erforderlich.

Kinder und Jugendliche: Die Pharmakokinetik von Cinacalcet wurde bei pädiatrischen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 3 bis 17 Jahren untersucht. Nach einmal täglich angewendeten oralen Einzel- und Mehrfachdosen von Cinacalcet waren die Cinacalcet-Konzentrationen im Plasma (C_{max} und AUC-Werte nach Normalisierung entsprechend Dosis und Gewicht) den bei erwachsenen Patienten beobachteten Werten ähnlich.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss der demographischen Charakteristika zu untersuchen. Diese Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit, der Körperoberfläche und des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Cinacalcet.

Rauchen: Die Clearance von Cinacalcet ist bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern, möglicherweise aufgrund der Induktion eines CYP1A2-vermittelten Metabolismus. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein, wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt oder aufhört, da sich dadurch die Cinacalcet-Plasmaspiegel verändern können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cinacalcet hat sich bei Kaninchen als nicht-teratogen erwiesen, wenn es in einer Dosis – berechnet auf der Basis der AUC – angewendet wurde, die 0,4-mal so hoch war wie die maximale humantherapeutische Dosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (180 mg täglich). Die nicht-teratogene Dosis bei Ratten betrug das 4,4-Fache der maximalen Dosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, berechnet auf der Basis der AUC. Bei einer Exposition entsprechend dem bis zu 4-Fachen der durch eine humantherapeutische Dosis von 180 mg/Tag erreichten Exposition waren keine Auswirkungen auf die Fertilität von Männchen und Weibchen zu verzeichnen (die Sicherheitsgrenzen bei der kleinen Patientenpopulation, die täglich eine maximale klinische Dosis von 360 mg erhielt, entsprechen ungefähr der Hälfte der obengenannten Werte).

Bei trächtigen Ratten wurde eine leichte Erniedrigung des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme bei der Anwendung der Höchstdosis beobachtet. Ein reduziertes fötales Gewicht wurde bei Ratten bei solchen Dosen festgestellt, bei denen die Muttertiere eine schwere Hypokalzämie aufwiesen. Es wurde gezeigt, dass Cinacalcet bei Kaninchen die Plazentaschranke überschreitet.

Cinacalcet zeigte kein genotoxisches oder karzinogenes Potenzial. Die Sicherheitsgrenzen aus toxikologischen Studien sind – aufgrund der dosislimitierenden Hypokalzämie, die im Tiermodell beobachtet wurde – eng. Grauer Star und Linseneintrübungen wurden in den chronischen Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien bei Nagern beobachtet. Diese wurden jedoch nicht in Studien bei Hunden und Affen oder in klinischen Studien beobachtet, bei denen die Entstehung von grauem Star überwacht wurde. Es ist bekannt, dass grauer Star bei Nagern infolge einer Hypokalzämie auftritt.

Bei *in-vitro*-Studien wurde festgestellt, dass die IC_{50} -Werte für den Serotonin-Transporter bzw. die ATP-abhängigen Kaliumkanäle 7- bzw. 12-fach höher waren als der unter den gleichen experimentellen Bedingungen gemessene EC_{50} -Wert für den Calcium-sensitiven Rezeptor. Die klinische Relevanz ist unbekannt, es kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass Cinacalcet das Potenzial besitzt, auf diese sekundären Parameter zu wirken.

In Toxizitätsstudien wurde bei jungen Hunden Tremor infolge verringerten Serumcalciums, Übelkeit, verringertes Körpergewicht und Körpergewichtszunahme, verringerte Masse an roten Blutkörperchen, leichte Erniedrigung der Parameter in der Knochendichtemessung, reversible Erweiterung der Wachstumsfugen der langen Knochen sowie histologische lymphoide Veränderungen (beschränkt auf

die Thoraxhöhle und zurückzuführen auf chronisches Erbrechen) beobachtet. Jede dieser Wirkungen wurde beobachtet bei einer systemischen Exposition (auf Basis einer AUC), die der humantherapeutischen Exposition bei Patienten bei maximaler Dosis für sekundären HPT ungefähr äquivalent war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Granulat

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Crospovidon
Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung

Kapsel

Druckfarbe: Eisen(II,III)-oxid; Schellack; Propylenglycol

Mimpara 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)

Mimpara 2,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)

Mimpara 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Granulat wird zur Entnahme aus Kapseln zur Verfügung gestellt. Siehe Abschnitt 6.1.

Die Kapseln werden in Flaschen aus HDPE mit einer Folien-Induktionsversiegelung und einem kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, in einem Umkarton verpackt, zur Verfügung gestellt. Jede Flasche enthält 30 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/04/292/013 – 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
EU/1/04/292/014 – 2,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
EU/1/04/292/015 – 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Oktober 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. September 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 30 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
84 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/001 – Karton mit 14 Tabletten
EU/1/04/292/002 – Karton mit 28 Tabletten
EU/1/04/292/003 – Karton mit 84 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

mimpara 30 mg Tablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 30 mg Tablette
Cinacalcet

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 30 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Flasche enthält 30 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mimpara 30 mg Tablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 30 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 60 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
84 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/005 – Karton mit 14 Tabletten
EU/1/04/292/006 – Karton mit 28 Tabletten
EU/1/04/292/007 – Karton mit 84 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mimpara 60 mg Tablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 60 mg Tablette
Cinacalcet

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 60 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Flasche enthält 30 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mimpara 60 mg Tablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 60 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 90 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten
28 Tabletten
84 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/009 – Karton mit 14 Tabletten
EU/1/04/292/010 – Karton mit 28 Tabletten
EU/1/04/292/011 – Karton mit 84 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

mimpara 90 mg Tablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 90 mg Tablette
Cinacalcet

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 90 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Flasche enthält 30 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mimpara 90 mg Tablette

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 90 mg Filmtabletten
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 1 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Entnahme aus Kapseln
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Schlucken Sie die Kapsel nicht. Öffnen und auf das Essen streuen. Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/013

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mimpara 1 mg Kapseln zum Öffnen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 1 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Entnahme aus Kapseln
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Schlucken Sie die Kapsel nicht. Öffnen und auf das Essen streuen. Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/013

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 2,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 2,5 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Entnahme aus Kapseln
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Schlucken Sie die Kapsel nicht. Öffnen und auf das Essen streuen. Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/014

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mimpara 2,5 mg Kapseln zum Öffnen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 2,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 2,5 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Entnahme aus Kapseln
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Schlucken Sie die Kapsel nicht. Öffnen und auf das Essen streuen. Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/014

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 5 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Entnahme aus Kapseln
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Schlucken Sie die Kapsel nicht. Öffnen und auf das Essen streuen. Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mimpara 5 mg Kapseln zum Öffnen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mimpara 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln
Cinacalcet

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 5 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Entnahme aus Kapseln
30 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Schlucken Sie die Kapsel nicht. Öffnen und auf das Essen streuen. Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/292/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Mimpara 30 mg Filmtabletten

Mimpara 60 mg Filmtabletten

Mimpara 90 mg Filmtabletten

Cinacalcet

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Mimpara und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mimpara beachten?
3. Wie ist Mimpara einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mimpara aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Mimpara und wofür wird es angewendet?

Mimpara wirkt durch Kontrolle der Spiegel von Parathormon (PTH), Calcium und Phosphat in Ihrem Körper. Es ist zur Behandlung von Problemen der Organe, die Nebenschilddrüsen genannt werden, vorgesehen. Die Nebenschilddrüsen bestehen aus vier kleinen Drüsen im Hals, die nahe den Schilddrüsen liegen und Parathormon (PTH) produzieren.

Mimpara wird angewendet bei Erwachsenen:

- zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen, um ihr Blut von Stoffwechselprodukten zu reinigen.
- zur Senkung hoher Calciumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom.
- zur Senkung hoher Calciumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, bei denen eine Entfernung der Nebenschilddrüse nicht möglich ist.

Mimpara wird angewendet bei Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren:

- zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen, um ihr Blut von Stoffwechselprodukten zu reinigen, deren Zustand nicht mit anderen Therapien kontrolliert werden kann.

Beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus produzieren die Nebenschilddrüsen zu viel PTH. „Primär“ bedeutet, dass der Hyperparathyreoidismus durch keine andere Erkrankung verursacht wird. „Sekundär“ bedeutet, dass der Hyperparathyreoidismus durch eine andere Erkrankung verursacht wird, z. B. durch eine Nierenerkrankung. Sowohl primärer als auch sekundärer Hyperparathyreoidismus können einen Calciumverlust in den Knochen zur Folge haben, was zu Knochenschmerzen und -brüchen, Problemen mit den Blut- und Herzgefäßen, Nierensteinen, mentalen Erkrankungen und Koma führen kann.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mimpara beachten?

Mimpara darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Cinacalcet oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Mimpara darf nicht eingenommen werden, wenn Sie niedrige Calciumspiegel in Ihrem Blut haben. Ihr Arzt wird die Calciumspiegel in Ihrem Blut überwachen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Mimpara einnehmen.

Bevor Sie Mimpara einnehmen, informieren Sie Ihren Arzt darüber, ob Sie an folgenden Erkrankungen leiden oder jemals gelitten haben:

- **Krampfanfälle.** Das Risiko, einen Krampfanfall zu bekommen, ist höher, wenn Sie schon einmal Krampfanfälle hatten;
- **Probleme mit der Leber;**
- **Herzversagen.**

Mimpara senkt Calciumspiegel. Im Zusammenhang mit niedrigen Calciumspiegeln (Hypokalzämie) wurden lebensbedrohliche Ereignisse und solche mit tödlichem Ausgang bei Erwachsenen und Kindern berichtet, die mit Mimpara behandelt wurden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einem der folgenden Symptome leiden, die Anzeichen von niedrigen Calciumspiegeln sein könnten: Spasmen, Zuckungen oder Krämpfe in Ihren Muskeln oder Taubheit oder ein Kribbeln in Ihren Fingern, Ihren Zehen oder um Ihren Mund herum oder Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Bewusstseinsverlust, während Sie mit Mimpara behandelt werden.

Niedrige Calciumspiegel können eine Wirkung auf Ihren Herzrhythmus haben. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie, während Sie Mimpara einnehmen, einen ungewöhnlich schnellen oder pochenden Herzschlag verspüren, Herzrhythmusstörungen haben oder Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie Herzrhythmusstörungen verursachen.

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.

Während der Behandlung mit Mimpara informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, da dies die Art und Weise, wie Mimpara wirkt, beeinflussen kann.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 18 Jahren mit Nebenschilddrüsenkarzinom oder primärem Hyperparathyreoidismus dürfen Mimpara nicht einnehmen.

Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines sekundären Hyperparathyreoidismus behandelt werden, soll Ihr Arzt Ihre Calciumspiegel vor und während der Behandlung mit Mimpara überwachen. Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie irgendeines der oben beschriebenen Anzeichen von niedrigen Calciumspiegeln bemerken.

Es ist wichtig, dass Sie Mimpara in der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis einnehmen.

Einnahme von Mimpara zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, vor Kurzem eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere Etelcalcetid oder andere Arzneimittel, die den Calciumspiegel in Ihrem Blut senken.

Sie sollten Mimpara nicht zusammen mit Etelcalcetid erhalten.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen.

Folgende Arzneimittel können den Wirkmechanismus von Mimpara beeinflussen:

- Arzneimittel zur Behandlung von **Haut-** oder von **Pilzinfektionen** (Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol);
- Arzneimittel zur Behandlung **bakterieller Infektionen** (Telithromycin, Rifampicin und Ciprofloxacin);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **HIV-Infektion** und **AIDS** (Ritonavir);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** (Fluvoxamin).

Mimpara kann den Wirkmechanismus folgender Arzneimittel beeinflussen:

- Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** (Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin und Clomipramin);
- ein Arzneimittel zur Linderung von **Husten** (Dextromethorphan);
- Arzneimittel zur Behandlung von **Störungen der Herzfrequenz** (Flecainid und Propafenon);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **Bluthochdruck** (Metoprolol).

Einnahme von Mimpara zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Mimpara sollte mit oder kurz nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Anwendung von Mimpara bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Bei Vorliegen einer Schwangerschaft wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung umzustellen, da Mimpara dem ungeborenen Kind eventuell Schaden zufügen kann.

Es ist nicht bekannt, ob Mimpara in die Muttermilch übertritt. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder die Behandlung mit Mimpara unterbrechen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die Mimpara eingenommen haben, haben über Schwindelgefühle und Krampfanfälle berichtet. Falls diese Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, setzen Sie sich nicht ans Steuer und bedienen Sie keine Maschinen.

Mimpara enthält Lactose

Bitte nehmen Sie Mimpara daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Mimpara einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Mimpara Sie einnehmen müssen.

Mimpara muss oral zu oder kurz nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes eingenommen und dürfen nicht geteilt werden.

Mimpara ist auch als Granulat zur Entnahme aus Kapseln verfügbar. Kinder, die eine niedrigere Dosis als 30 mg benötigen oder nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, sollten Mimpara als Granulat erhalten.

Ihr Arzt wird während der Behandlung regelmäßig Blutbildkontrollen durchführen, um den Verlauf der Behandlung zu überprüfen, und wird – falls erforderlich – Ihre Dosis anpassen.

Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines sekundären Hyperparathyreoidismus behandelt werden
Die empfohlene Anfangsdosis von Mimpara für Erwachsene ist 30 mg (1 Tablette) einmal täglich.

Die übliche Anfangsdosis von Mimpara für Kinder von 3 bis unter 18 Jahren liegt bei täglich maximal 0,20 mg/kg Körpergewicht.

Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines Nebenschilddrüsenkarzinoms oder eines primären Hyperparathyreoidismus behandelt werden
Die empfohlene Anfangsdosis von Mimpara für Erwachsene ist 30 mg (1 Tablette) zweimal täglich.

Wenn Sie eine größere Menge von Mimpara eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Mimpara eingenommen haben, als Sie sollten, müssen Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren. Mögliche Anzeichen einer Überdosis können Taubheit oder Kribbeln im Mundbereich, Muskelschmerzen oder -krämpfe und Krampfanfälle sein.

Wenn Sie die Einnahme von Mimpara vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie vergessen haben, eine Dosis Mimpara einzunehmen, nehmen Sie die nächste vorgesehene Dosis wie gewohnt ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt umgehend:

- Wenn bei Ihnen Taubheit oder Kribbeln im Mundbereich, Muskelschmerzen oder -krämpfe und Krampfanfälle auftreten. Dies können Anzeichen dafür sein, dass Ihr Calciumspiegel zu niedrig ist (Hypokalzämie).
- Wenn Sie Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses spüren, die zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können (Angioödem).

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und nicht von langer Dauer.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwindel
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Parästhesie)
- Appetitlosigkeit (Anorexie) oder Abnahme des Appetits
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Schwäche (Asthenie)
- Hautausschlag (Rash)
- reduzierte Testosteronspiegel
- hohe Kaliumspiegel im Blut (Hyperkaliämie)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Kopfschmerzen

- Krampfanfälle
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Infektion der oberen Atemwege
- Atemnot (Dyspnoe)
- Husten
- Verdauungsstörung (Dyspepsie)
- Diarrhö (Durchfall)
- Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen
- Darmträgheit
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- niedrige Calciumspiegel im Blut (Hypokalzämie).

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Nesselsucht (Urtikaria)
- Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, die zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können (Angioödem)
- ungewöhnlich schneller oder pochender Herzschlag, der mit niedrigen Calciumspiegeln in Ihrem Blut in Zusammenhang stehen könnte (QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie).

Nach der Einnahme von Mimpara kam es bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten mit Herzschwäche zu einer Verschlechterung ihres Zustandes und/oder zu niedrigem Blutdruck (Hypotonie).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Mimpara aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mimpara enthält

- Der Wirkstoff ist Cinacalcet. Jede Filmtablette enthält 30 mg, 60 mg oder 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Vorverkleisterte Stärke (Mais)
 - Mikrokristalline Cellulose
 - Povidon
 - Crospovidon
 - Magnesiumstearat
 - Hochdisperses Siliciumdioxid

- Die Tabletten sind überzogen mit:
 - Carnaubawachs
 - Opadry grün (enthält Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Glyceroltriacetat, Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172))
 - Opadry klar (enthält Hypromellose, Macrogol)

Wie Mimpara aussieht und Inhalt der Packung

Mimpara ist eine hellgrüne Filmtablette. Diese ist oval und mit der Prägung „30“, „60“ oder „90“ auf der einen und „AMG“ auf der anderen Seite versehen.

Die 30 mg Tabletten sind ungefähr 9,7 mm lang und 6,0 mm breit.

Die 60 mg Tabletten sind ungefähr 12,2 mm lang und 7,6 mm breit.

Die 90 mg Tabletten sind ungefähr 13,9 mm lang und 8,7 mm breit.

Mimpara steht in Blisterpackungen mit 30 mg, 60 mg oder 90 mg Filmtabletten zur Verfügung. Jede Blisterpackung enthält entweder 14, 28 oder 84 Tabletten in einem Umkarton.

Mimpara steht in Flaschen mit 30 mg, 60 mg oder 90 mg Filmtabletten in einem Umkarton zur Verfügung. Jede Flasche enthält 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Amgen NV
 Telecomlaan 5-7
 1831 Diegem
 Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
 Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
 Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Mimpara 1 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln Mimpara 2,5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln Mimpara 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln Cinacalcet

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Mimpara und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mimpara beachten?
3. Wie ist Mimpara einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mimpara aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Mimpara und wofür wird es angewendet?

Mimpara wirkt durch Kontrolle der Spiegel von Parathormon (PTH), Calcium und Phosphat in Ihrem Körper. Es ist zur Behandlung von Problemen der Organe, die Nebenschilddrüsen genannt werden, vorgesehen. Die Nebenschilddrüsen bestehen aus vier kleinen Drüsen im Hals, die nahe den Schilddrüsen liegen und Parathormon (PTH) produzieren.

Mimpara wird angewendet bei Erwachsenen:

- zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen, um ihr Blut von Stoffwechselprodukten zu reinigen.
- zur Senkung hoher Calciumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom.
- zur Senkung hoher Calciumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, bei denen eine Entfernung der Nebenschilddrüse nicht möglich ist.

Mimpara wird angewendet bei Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren:

- zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen, um ihr Blut von Stoffwechselprodukten zu reinigen, deren Zustand nicht mit anderen Therapien kontrolliert werden kann.

Beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus produzieren die Nebenschilddrüsen zu viel PTH. „Primär“ bedeutet, dass der Hyperparathyreoidismus durch keine andere Erkrankung verursacht wird. „Sekundär“ bedeutet, dass der Hyperparathyreoidismus durch eine andere Erkrankung verursacht wird, z. B. durch eine Nierenerkrankung. Sowohl primärer als auch sekundärer Hyperparathyreoidismus können einen Calciumverlust in den Knochen zur Folge haben, was zu Knochenschmerzen und -brüchen, Problemen mit den Blut- und Herzgefäßen, Nierensteinen, mentalen Erkrankungen und Koma führen kann.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mimpara beachten?

Mimpara darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Cinacalcet oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Mimpara darf nicht eingenommen werden, wenn Sie niedrige Calciumspiegel in Ihrem Blut haben. Ihr Arzt wird die Calciumspiegel in Ihrem Blut überwachen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Mimpara einnehmen.

Bevor Sie Mimpara einnehmen, informieren Sie Ihren Arzt darüber, ob Sie an folgenden Erkrankungen leiden oder jemals gelitten haben:

- **Krampfanfälle.** Das Risiko, einen Krampfanfall zu bekommen, ist höher, wenn Sie schon einmal Krampfanfälle hatten;
- **Probleme mit der Leber;**
- **Herzversagen.**

Mimpara senkt Calciumspiegel. Im Zusammenhang mit niedrigen Calciumspiegeln (Hypokalzämie) wurden lebensbedrohliche Ereignisse und solche mit tödlichem Ausgang bei Erwachsenen und Kindern berichtet, die mit Mimpara behandelt wurden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einem der folgenden Symptome leiden, die Anzeichen von niedrigen Calciumspiegeln sein könnten: Spasmen, Zuckungen oder Krämpfe in Ihren Muskeln oder Taubheit oder ein Kribbeln in Ihren Fingern, Ihren Zehen oder um Ihren Mund herum oder Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Bewusstseinsverlust, während Sie mit Mimpara behandelt werden.

Niedrige Calciumspiegel können eine Wirkung auf Ihren Herzrhythmus haben. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie, während Sie Mimpara einnehmen, einen ungewöhnlich schnellen oder pochenden Herzschlag verspüren, Herzrhythmusstörungen haben oder Arzneimittel einnehmen von denen bekannt ist, dass sie Herzrhythmusstörungen verursachen.

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.

Während der Behandlung mit Mimpara informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, da dies die Art und Weise, wie Mimpara wirkt, beeinflussen kann.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 18 Jahren mit Nebenschilddrüsenkarzinom oder primärem Hyperparathyreoidismus dürfen Mimpara nicht einnehmen.

Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines sekundären Hyperparathyreoidismus behandelt werden, soll Ihr Arzt Ihre Calciumspiegel vor und während der Behandlung mit Mimpara überwachen. Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie irgendeines der oben beschriebenen Anzeichen von niedrigen Calciumspiegeln bemerken.

Es ist wichtig, dass Sie Mimpara in der Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, einnehmen.

Einnahme von Mimpara zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, vor Kurzem eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere Etelcalcetid oder andere Arzneimittel, die den Calciumspiegel in Ihrem Blut senken.

Sie sollten Mimpara nicht zusammen mit Etelcalcetid erhalten.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen.

Folgende Arzneimittel können den Wirkmechanismus von Mimpara beeinflussen:

- Arzneimittel zur Behandlung von **Haut-** oder von **Pilzinfektionen** (Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol);
- Arzneimittel zur Behandlung **bakterieller Infektionen** (Telithromycin, Rifampicin und Ciprofloxacin);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **HIV-Infektion** und **AIDS** (Ritonavir);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** (Fluvoxamin).

Mimpara kann den Wirkmechanismus folgender Arzneimittel beeinflussen:

- Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** (Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin und Clomipramin);
- ein Arzneimittel zur Linderung von **Husten** (Dextromethorphan);
- Arzneimittel zur Behandlung von **Störungen der Herzfrequenz** (Flecainid und Propafenon);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **Bluthochdruck** (Metoprolol).

Einnahme von Mimpara zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Mimpara sollte mit oder kurz nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Anwendung von Mimpara bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Bei Vorliegen einer Schwangerschaft wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung umzustellen, da Mimpara dem ungeborenen Kind eventuell Schaden zufügen kann.

Es ist nicht bekannt, ob Mimpara in die Muttermilch übertritt. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder die Behandlung mit Mimpara unterbrechen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die Mimpara eingenommen haben, haben über Schwindelgefühle und Krampfanfälle berichtet. Falls diese Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, setzen Sie sich nicht ans Steuer und bedienen Sie keine Maschinen.

3. Wie ist Mimpara einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Mimpara Sie einnehmen müssen.

Schlucken Sie die Kapsel nicht im Ganzen. Sie müssen die Kapseln öffnen und den gesamten Inhalt an Granulat verwenden. Für Hinweise zur Anwendung des Mimpara-Granulats lesen Sie den Abschnitt am Ende dieser Gebrauchsinformation.

Unterschiedliche Stärken des Granulats sollen nicht vermischt werden, um Dosierungsfehler zu vermeiden.

Das Granulat soll zu oder kurz nach einer Mahlzeit eingenommen werden

Mimpara ist auch als Tablette verfügbar. Kinder, die eine Dosis von 30 mg oder mehr benötigen und die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, können Mimpara als Tablette erhalten.

Ihr Arzt wird während der Behandlung regelmäßig Blutbildkontrollen durchführen, um den Verlauf der Behandlung zu überprüfen, und wird – falls erforderlich – Ihre Dosis anpassen.

Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines sekundären Hyperparathyreoidismus behandelt werden
Die empfohlene Anfangsdosis von Mimpara für Erwachsene ist 30 mg (1 Tablette) einmal täglich.

Die übliche Anfangsdosis von Mimpara für Kinder von 3 bis unter 18 Jahren liegt bei täglich maximal 0,20 mg/kg Körpergewicht.

Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines Nebenschilddrüsenkarzinoms oder eines primären Hyperparathyreoidismus behandelt werden
Die empfohlene Anfangsdosis von Mimpara für Erwachsene ist 30 mg (1 Tablette) zweimal täglich.

Wenn Sie eine größere Menge von Mimpara eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Mimpara eingenommen haben, als Sie sollten, müssen Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren. Mögliche Anzeichen einer Überdosis können Taubheit oder Kribbeln im Mundbereich, Muskelschmerzen oder -krämpfe und Krampfanfälle sein.

Wenn Sie die Einnahme von Mimpara vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie vergessen haben, eine Dosis Mimpara einzunehmen, nehmen Sie die nächste vorgesehene Dosis wie gewohnt ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt umgehend:

- Wenn bei Ihnen Taubheit oder Kribbeln im Mundbereich, Muskelschmerzen oder -krämpfe und Krampfanfälle auftreten. Dies können Anzeichen dafür sein, dass Ihr Calciumspiegel zu niedrig ist (Hypokalzämie).
- Wenn Sie Schwellungen des Gesichtes, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses spüren, die zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können (Angioödem).

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und nicht von langer Dauer.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwindel
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Parästhesie)
- Appetitlosigkeit (Anorexie) oder Abnahme des Appetits
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Schwäche (Asthenie)

- Hautausschlag (Rash)
- reduzierte Testosteronspiegel
- hohe Kaliumspiegel im Blut (Hyperkaliämie)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Kopfschmerzen
- Krampfanfälle
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Infektion der oberen Atemwege
- Atemnot (Dyspnoe)
- Husten
- Verdauungsstörung (Dyspepsie)
- Diarrhö (Durchfall)
- Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen
- Darmträgheit
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- niedrige Calciumspiegel im Blut (Hypokalzämie).

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Nesselsucht (Urtikaria)
- Schwellungen des Gesichtes, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, die zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können (Angioödem)
- ungewöhnlich schneller oder pochender Herzschlag, der mit niedrigen Calciumspiegeln in Ihrem Blut in Zusammenhang stehen könnte (QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie).

Nach der Einnahme von Mimpara kam es bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten mit Herzschwäche zu einer Verschlechterung ihres Zustandes und/oder zu niedrigem Blutdruck (Hypotonie).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Mimpara aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Bewahren Sie mit Essen oder Flüssigkeiten vermischtes Mimpara nicht auf.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mimpara enthält

- Der Wirkstoff ist Cinacalcet. Jede Kapsel enthält 1 mg, 2,5 mg oder 5 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid) Granulat.
- Die sonstigen Bestandteile des Granulats sind:
 - Vorverkleisterte Stärke (Mais)
 - Mikrokristalline Cellulose
 - Povidon
 - Crospovidon
 - Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung
- Die Kapselhülle enthält:
 - Druckfarbe: Eisen(II,III)-oxid; Schellack; Propylenglycol
 - Gelatine
 - Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (1 mg und 2,5 mg Kapseln)
 - Indigocarmin (E 132) (1 mg und 5 mg Kapseln)
 - Titandioxid (E 171) (1 mg, 2,5 mg und 5 mg Kapseln)

Wie Mimpara aussieht und Inhalt der Packung

Mimpara-Granulat erscheint weiß bis cremeweiß und wird zur Entnahme aus Kapseln angeboten. Die Kapseln haben ein weißes Unterteil und ein farbiges Oberteil mit der Prägung „1 mg“ (dunkelgrünes Oberteil), „2,5 mg“ (gelbes Oberteil) oder „5 mg“ (blaues Oberteil) auf der einen und „AMG“ auf der anderen Seite.

Mimpara steht in Flaschen mit 1 mg, 2,5 mg oder 5 mg Kapseln in einem Umkarton zur Verfügung. Jede Flasche enthält 30 Kapseln.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

АмДжен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anleitung für die Anwendung von Mimpara-Granulat

Nur das Granulat darf geschluckt werden. Die Kapselhülle ist nicht zur Einnahme vorgesehen.

Sie sollten das Granulat mit Nahrung oder mit Flüssigkeit einnehmen. Bei Patienten, die nicht schlucken können, können Sie das Granulat in einer kleinen Menge Wasser (mindestens 5 ml) durch einen Schlauch in den Magen geben ("transnasale" Magensonde oder "PEG-Sonde", aus Polyvinylchlorid).

Bei Patienten, die schlucken können, benötigen Sie:

Eine kleine Schüssel, eine Tasse oder einen Löffel mit weicher Nahrung (wie zum Beispiel Apfelmus oder Joghurt) oder Flüssigkeit (wie zum Beispiel Apfelsaft oder renale Flüssignahrung). Die Verwendung von Wasser wird nicht empfohlen, da das Arzneimittel dadurch bitter schmecken kann. Die Menge der Nahrung, die Sie brauchen, hängt davon ab, wie viele Kapseln Sie täglich anwenden müssen:

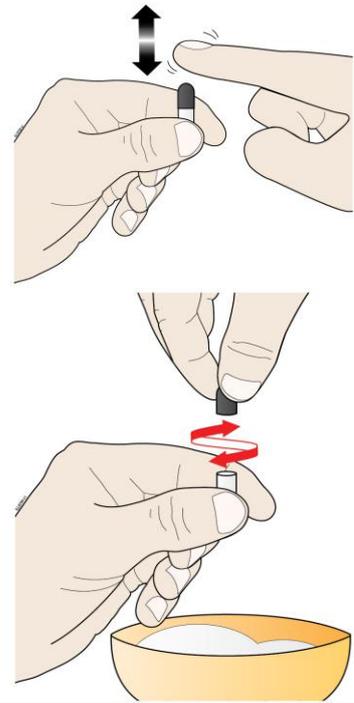
- 1 bis 3 Kapseln täglich Verwenden Sie mindestens 1 Teelöffel (15 ml)
- 4 bis 6 Kapseln täglich Verwenden Sie mindestens 2 Teelöffel (30 ml)

- Waschen Sie ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Überprüfen Sie, ob Sie Kapseln mit der korrekten Stärke haben.
- Über einer sauberen Arbeitsfläche nehmen Sie die Anzahl an Kapseln aus der Flasche, die Ihnen Ihr Arzt oder Apotheker genannt hat.
- Vermischen Sie nicht das Granulat verschiedener Stärken, um Dosierungsfehler zu vermeiden.

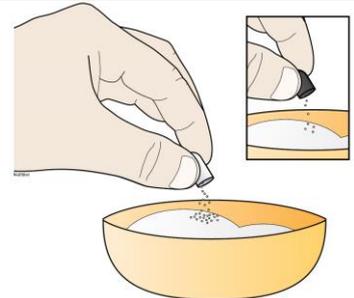


Um die Kapsel zu öffnen:

- Halten Sie jede Kapsel senkrecht (mit dem farbigen Oberteil nach oben).
- Klopfen Sie vorsichtig an der Kapsel, sodass sich der Inhalt im Unterteil der Kapsel absetzt (weißer Teil der Kapsel).
- Halten Sie die Kapsel senkrecht über die weiche Nahrung oder die Flüssigkeit.
- Drücken Sie das Oberteil leicht zusammen und drehen Sie es etwas, um es zu entfernen. Achten Sie dabei darauf, dass Sie den Inhalt nicht verschütten.



- Leeren Sie den gesamten Inhalt aus dem Unterteil der Kapsel auf die Nahrung oder die Flüssigkeit.
- Stellen Sie sicher, dass restlicher Inhalt aus dem Oberteil auch auf die Nahrung oder die Flüssigkeit geleert wird.



Entsorgen Sie die Kapselhüllen.



Nehmen Sie die gesamte Nahrung oder Flüssigkeit umgehend ein. Wenn Sie Nahrung für die Einnahme von Mimpara-Granulat verwendet haben, trinken Sie im Anschluss etwas, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel geschluckt wurde.