

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Medicinal product no longer authorised

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Parareg 30 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

30 mg: Hellgrüne, ovale Filmtabletten mit dem Aufdruck „AMGEN“ auf der einen und „30“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Verminderung von Hyperkalzämie bei Patienten mit:

- Nebenschilddrüsenkarzinom.
- primärem Hyperparathyreoidismus (p-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, Art und Dauer der Anwendung

Zur oralen Anwendung. Es wird empfohlen, Parareg 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). Die Tabletten müssen ungeteilt eingenommen werden.

#### Lebererkrankung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Parareg muss mit Vorsicht bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Lebererkrankung angewendet werden. Eine sorgfältige klinische Überwachung während der Dosiseinstellung und der weiteren Behandlung ist notwendig (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### **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

als intaktes PTH (iPTH), zu erreichen, sollte die Dosis von Parareg alle 2-4 Wochen bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich erhöht werden. Die PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach der Gabe von Parareg gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsrichtlinien sollten beachtet werden.

Ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Parareg muss der Parathormon-Spiegel gemessen werden. Während der Erhaltungsphase muss Parathormon alle ein bis drei Monate kontrolliert werden. Zur Messung des PTH-Spiegels muss entweder das intakte PTH (iPTH) oder das bio-intakte PTH (biPTH) verwendet werden. Die Behandlung mit Parareg verändert das Verhältnis von iPTH zu biPTH nicht.

Informationen zum Pharmakokinetik-/Pharmakodynamik (PK/PD)-Profil von Cinacalcet sind in Abschnitt 5.1 zu finden.

Während der Dosistitration müssen die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden, nach Beginn der Therapie oder Dosisanpassung von Parareg muss die Kontrolle innerhalb einer Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr einmal monatlich gemessen werden. Wenn der Serumcalciumspiegel unter den Normwert fällt, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Behandlung mit Phosphatbindern und/oder Vitamin D muss entsprechend angepasst werden.

#### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht belegt.

#### **Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus**

##### Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis von Parareg für Erwachsene ist 30 mg zweimal täglich. Die Dosis von Parareg sollte alle 2-4 Wochen in sequentiellen Schritten auf 60 mg zweimal täglich, 90 mg zweimal täglich bis zu 90 mg drei- bis viermal täglich erhöht werden, um die Serumcalciumkonzentration auf die obere Grenze des Normalwertes oder darunter zu reduzieren. Die Maximaldosis, die in klinischen Studien angewendet wurde, war 90 mg viermal täglich.

Der Serumcalciumspiegel muss innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Therapie oder Dosisadjustierung von Parareg gemessen werden. In der Erhaltungsphase muss der Serumcalciumspiegel alle 2-3 Monate gemessen werden. Nach Titration bis zur maximalen Dosis von Parareg muss die Serumcalciumkonzentration in regelmäßigen Abständen gemessen werden. Wenn eine klinisch relevante Verminderung der Serumcalciumkonzentration nicht aufrecht erhalten werden kann, muss ein Abbruch der Therapie mit Parareg in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

##### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht belegt.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Krampfanfälle

In drei klinischen Studien bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) berichteten je 5% der Patienten zu Beginn der Studie sowohl im Parareg- als auch im Placeboarm über Krampfanfälle in der Anamnese. In diesen Studien wurden bei 1,4% der mit Parareg behandelten Patienten und bei 0,4% der mit Placebo behandelten Patienten Krampfanfälle beobachtet. Die Gründe für die unterschiedliche Rate berichteter Krampfanfälle sind nicht klar, jedoch ist bekannt, dass durch signifikante Reduktion der Serumcalciumspiegel die Schwelle für die Auslösung von Krampfanfällen gesenkt werden kann.

### Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung wurde von vereinzelten, idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet, was möglicherweise durch die Verminderung der Serumcalciumspiegel vermittelt wurde. Ein kausaler Zusammenhang mit Cinacalcet konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten, dass Hypotonie bei 7% der mit Cinacalcet behandelten Patienten und 12% der mit Placebo behandelten Patienten auftrat und Herzinsuffizienz bei 2% der mit Cinacalcet oder Placebo behandelten Patienten auftrat.

### Serumcalcium

Bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der Untergrenze des Normalbereiches sollte eine Behandlung mit Parareg nicht begonnen werden. Da Cinacalcet die Serumcalciumspiegel senkt, müssen Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie sorgfältig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit begleitender Dialysebehandlung, die mit Parareg behandelt wurden, lagen 4% der Serumcalciumwerte unterhalb von 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Um den Serumcalciumspiegel bei Vorliegen einer Hypokalzämie anzuheben, können calciumhaltige Phosphatbinder oder Vitamin D angewendet und/oder die Calciumkonzentration im Dialysat angepasst werden. Bei einer länger andauernden Hypokalzämie muss die Parareg-Dosis reduziert oder die Anwendung von Parareg beendet werden. Eine Hypokalzämie kann sich in den Symptomen Parästhesien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Tetanie und Krampfanfälle manifestieren.

Bei Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz ist Cinacalcet nicht indiziert. Klinische Studien haben gezeigt, dass für nicht dialysepflichtige Patienten 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.

### Allgemein

Wenn die PTH-Spiegel dauerhaft ungefähr 1,5 x unterhalb des oberen Normwertes (gemessen als iPTH Wert) gehalten werden, kann sich eine adynamische Knochenerkrankung entwickeln. Falls bei Patienten unter einer Therapie mit Parareg die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielwert absinken, muss die Dosis von Parareg und/oder Vitamin D gesenkt oder die Therapie unterbrochen werden.

### Testosteronspiegel

Bei Patienten mit renaler Erkrankung im Endstadium liegen die Testosteronspiegel häufig unter dem Normalwert. In einer klinischen Studie mit dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sanken nach einer 6-monatigen Behandlung die Spiegel freien Testosterons im Median um 31,3 % bei Patienten, die mit Parareg behandelt wurden und um 16,3% 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 drei Jahren bei Patienten, die mit Parareg behandelt wurden. Die klinische Bedeutung der Reduktion des Serumtestosterons ist nicht bekannt.

### Leberinsuffizienz

Wegen der Wahrscheinlichkeit eines 2-4-fach höheren Cinacalcet-Plasmaspiegels bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Lebererkrankung (Child-Pugh-Klassifikation) muss Parareg mit Vorsicht angewendet werden und die Behandlung muss sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

### Wechselwirkungen

Parareg darf nur mit Vorsicht gleichzeitig mit starken Hemmstoffen oder Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2 angewendet werden. Eine Dosisanpassung von Parareg kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Parareg darf nur mit Vorsicht zusammen mit einem individuell titrierten Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, welches vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert wird, angewendet werden. Eine Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Medikation kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die Cinacalcet-Plasmaspiegel können bei Rauchern aufgrund der Induktion eines durch CYP1A2 vermittelten Metabolismus erniedrigt sein. Wenn ein Patient während der Cinacalcet-Behandlung das Rauchen beginnt oder beendet, kann eine Dosisanpassung notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalcet

Cinacalcet wird teilweise durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. 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 Parareg kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Parareg 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 (1500 mg Einmalgabe) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

*Sevelamer:* Die gleichzeitige Anwendung von Sevelamer (2400 mg 3 x täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

*Pantoprazol:* Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1 x 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 Parareg zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol in der Indikation Herzinsuffizienz, Desipramin, Nortriptylin, Clopramin) (siehe Abschnitt 4.4).

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

*Warfarin:* Mehrfachdosen von Cinacalcet haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin (gemessen anhand der Prothrombinzeit und dem Blutgerinnungsfaktor VII).

Das Fehlen einer Wirkung von Cinacalcet auf die Pharmakokinetik von R- und S-Warfarin und das Fehlen einer Autoinduktion bei Mehrfachdosierung bei Patienten deutet 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 von Arzneimitteln, die über CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden, wie z.B. bestimmte immunsupprimierende Arzneimittel (einschließlich Cyclosporin und Tacrolimus), nicht beeinflussen sollte.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Zur Anwendung von Parareg bei schwangeren Frauen liegen keine klinischen Daten vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, Geburt oder postnataler Entwicklung. In Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine embryonalen/fetalen Toxizitäten gesehen, mit Ausnahme eines verminderten fetalen Gewichtes bei Ratten in Dosen, die beim Muttertier toxisch wirkten (siehe Abschnitt 5.3). Parareg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob Cinacalcet beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Cinacalcet wird bei stillenden Ratten in einem hohen Milch/Plasma-Verhältnis in die Muttermilch abgegeben. Nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse sollte entweder abgestillt oder die Behandlung mit Parareg beendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Daten aus kontrollierten Studien schlossen 656 Patienten ein, welche bis zu 6 Monate Parareg und 470 Patienten, welche über den selben Zeitraum Placebo erhielten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen, welche bei 31% der Parareg-Patienten und bei 19% der Placebo-Patienten bzw. bei 27% der Parareg-Patienten und 15% der Placebo-Patienten auftraten. 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 (1% bei Placebo; 5% bei Cinacalcet) und Erbrechen (< 1% bei Placebo; 4% bei Cinacalcet) zurückzuführen.

Unerwünschte Wirkungen: definiert als unerwünschte Ereignisse, welche zumindest möglicherweise (basierend auf einer Beurteilung der Kausalität nach bestem Wissen) mit der Cinacalcet-Behandlung im Zusammenhang stehen und welche in doppelblinden klinischen Prüfungen häufiger als unter Placebo berichtet wurden. Diese werden entsprechend folgender Einteilungskonvention aufgeführt: sehr häufig (>1/10); häufig (>1/100, <1/10); gelegentlich (>1/1.000, <1/100); selten (>1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000)

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Gelegentlich: Allergische Reaktionen

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Anorexie

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Schwindel, Parästhesien

Gelegentlich: Krampfanfälle

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhö

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Rash

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Häufig: Myalgie

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Asthenie

#### *Untersuchungen*

Häufig: Hypokalzämien (siehe Abschnitt 4.4), verringerte Testosteronwerte (siehe Abschnitt 4.4)

#### Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Das Sicherheitsprofil von Parareg in diesen Patientengruppen ist im Allgemeinen vergleichbar mit dem von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in diesen Patientengruppen waren Übelkeit und Erbrechen.

#### Erfahrungen mit Parareg seit der Zulassung

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung wurde von vereinzelten, idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet.

## **4.9 Überdosierung**

Dosiseinstellungen bis zu 300 mg einmal täglich konnten bei dialysepflichtigen Patienten sicher angewendet werden.

Die Überdosierung von Parareg kann zu Hypokalzämie führen. Im Falle einer Überdosierung sollte 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: Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten. ATC-Code: H05BX01

#### Wirkmechanismus

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

Die Reduktion der Parathormonspiegel korreliert mit der Cinacalcet-Konzentration. Kurz nach der Anwendung beginnt der PTH-Spiegel zu sinken bis zu einem Nadir ungefähr 2-6 Stunden nach der Anwendung, korrespondierend mit dem  $C_{max}$  von Cinacalcet. Nach Beginn des Absinkens der Cinacalcet-Spiegel, steigen die PTH-Spiegel bis zu 12 Stunden nach Anwendung an, anschließend bleibt die PTH-Suppression ungefähr bis zum Ende des Eintagesdosisintervalls konstant. In den klinischen Studien mit Parareg wurden die PTH-Spiegel jeweils am Ende des Dosierungsintervalls gemessen.

Nach Erreichen eines „Steady-State“ bleiben die Serumcalciumkonzentrationen über das gesamte Dosierungsintervall konstant.

#### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Es wurden drei sechsmonatige, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, welche einen unkontrollierten s-HPT aufwiesen (n=1136). Demographische- und Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für die Dialysepatienten-Population mit s-HPT. Der mittlere iPTH- Ausgangswert in den drei Studien lag bei 733 und 683 pg/ml (77,8 und 72,4 pmol/l) für die Cinacalcet- bzw. die Placebogruppen. 66% der Patienten erhielten Vitamin D bei Studienstart und mehr als 90% erhielten Phosphatbinder. Signifikante Reduktionen bei iPTH, Serumcalcium-Phosphatprodukt ( $Ca \times P$ ), Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalcet behandelten Patientengruppe beobachtet, verglichen mit den Placebo-behandelten Patienten, welche die Standardtherapie erhielten. Die Resultate waren in den drei Studien konsistent. In den einzelnen Studien wurde der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit einem iPTH  $\leq 250$  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  $\geq 30\%$ ige Reduktion der iPTH Spiegel und dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH- Spiegel konsistent. Die mittlere Verminderung der  $Ca \times P$ , Calcium- und Phosphatwerte lag bei 14%, 7% bzw. 8%.

Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten konnten die Reduktionen von iPTH und  $Ca \times P$  (Calciumphosphatprodukt) gehalten werden. Cinacalcet senkte iPTH und  $Ca \times P$  sowie Calcium- und Phosphat-Spiegel ab, unabhängig vom Ausgangs-iPTH- oder  $Ca \times P$ -Spiegel, von der Dialysemodalität (Peritonealdialyse versus Hämodialyse), von der Dauer der Dialyse und ob Vitamin D angewendet wurde oder nicht.

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

Klinische Studien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus, die nicht dialysepflichtig sind, weisen darauf hin, dass Cinacalcet die PTH-Spiegel in einem ähnlichen Ausmaß wie bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus reduziert. Jedoch wurden die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, die optimale Dosis und die Behandlungsziele bisher 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 Nieren-Restfunktion zurückzuführen sein.

### Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

In einer klinischen Studie erhielten 46 Patienten (29 mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 17 mit primärem HPT (bei denen eine Parathyreidektomie fehlgeschlagen oder kontraindiziert war) Cinacalcet bis zu 3 Jahre (im Mittel 328 Tage für Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 347 Tage für Patienten mit primärem HPT)). Cinacalcet wurde in Dosen von 30 mg 2x täglich bis zu 90 mg 4x täglich angewendet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Serumcalciumwerte um  $\geq 1$  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 von  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Anwendung von Parareg werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach etwa 2 - 6 Stunden erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cinacalcet wird im Studienvergleich bei nüchternen Patienten mit 20% - 25% angenommen. Die Einnahme von Parareg mit Nahrungsmitteln führt zu einer ungefähr 50 - 80 %igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit. Die Cinacalcet-Plasma-Konzentrationen steigen gleichermaßen bei einer fettreichen oder fettarmen Mahlzeit.

Nach der Absorption fällt die Cinacalcet-Konzentration zweiphasig ab, mit einer initialen Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 30 - 40 Stunden. Der „Steady-State“ des Wirkstoffspiegels wird innerhalb von sieben Tagen mit einer minimalen Akkumulation erreicht. Die AUC und  $C_{max}$  von Cinacalcet steigen ungefähr linear über den einmal täglich gegebenen Dosierungsbereich von 30 - 180 mg. In Dosierungen über 200 mg war die Absorption wahrscheinlich aufgrund der schlechten Löslichkeit, gesättigt. Die Pharmakokinetik von Cinacalcet verändert sich nicht im Laufe der Zeit. Das Verteilungsvolumen ist hoch (ungefähr 1000 l), was auf eine umfangreiche Verteilung hinweist. Cinacalcet wird zu ungefähr 97 % an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich minimal in die roten Blutkörperchen.

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

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

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

Renale Exkretion war der vorherrschende Eliminationsweg der radioaktiven Metaboliten. Ungefähr 80% der Dosis wurde im Urin, 15 % im Faeces wiedergefunden.

*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, mittelgradiger oder schwerer Niereninsuffizienz und Patienten unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse ist vergleichbar mit gesunden Probanden.

*Leberinsuffizienz:* Leichte Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht merklich. Verglichen mit Probanden mit normaler Leberfunktion ist die durchschnittliche AUC bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung ungefähr zweimal höher und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ungefähr viermal höher. Die mittlere Halbwertszeit von Cinacalcet wird bei Patienten mit mittelgradiger um 33% bzw. schwerer Leberinsuffizienz um 70% verlängert. Die Proteinbindung von Cinacalcet wird durch eine Störung der Leberfunktion nicht beeinflusst. Da die Dosis für jeden Patienten individuell auf Basis von Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsparametern titriert wird, ist keine zusätzliche Dosisanpassung abhängig vom Grad der Leberinsuffizienz notwendig (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

*Geschlecht:* Die Clearance von Cinacalcet kann bei Frauen niedriger sein als bei Männern. Da die Dosis für jeden Patienten jedoch individuell titriert wird, ist eine Dosisanpassung basierend auf dem Geschlecht nicht erforderlich.

*Pädiatrie:* Die Pharmakokinetik von Cinacalcet wurde bei Jugendlichen < 18 Jahren nicht untersucht.

*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 x so hoch war wie die maximale Humandosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (180 mg täglich). Die nicht-teratogene Dosis bei Ratten betrug das 4,4-fache der maximalen Humandosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, berechnet auf der Basis der AUC. Bei einer Exposition entsprechend dem bis zu 4-fachen der durch eine humane Dosis von 180 mg/Tag erreichten Exposition waren keine Auswirkungen auf die Fertilität von Männchen und Weibchen zu verzeichnen (Sicherheitsgrenzen bei der kleinen Patientenpopulation, die täglich eine maximale klinische Dosis von 360 mg erhielten, entsprechen ungefähr der Hälfte der oben genannten Werte).

Bei trächtigen Ratten wurde eine leichte Erniedrigung des Körpergewichtes und der Nahrungsaufnahme bei der Anwendung der Höchstdosis von Cinacalcet beobachtet. Reduziertes fetales Gewicht wurde bei Ratten bei solchen Dosen gesehen, bei denen die Muttertiere eine schwere Hypokalzämie aufwiesen. Es wurde gezeigt, dass Cinacalcet bei Kaninchen die Plazentaschranke überschreitet.

Cinacalcet zeigte kein genotoxisches oder karzinogenes Potential. 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 in Folge einer Hypokalzämie auftritt.

Bei in-vitro-Studien wurde festgestellt, dass die IC<sub>50</sub>-Werte für den Serotonin-Transporter und die ATP-abhängigen Kaliumkanäle 7- bzw. 12-fach höher waren als der, unter den gleichen experimentellen Bedingungen gemessene, EC<sub>50</sub>-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 Ziele zu wirken.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

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

#### Tablettenfilm

Karnaubawachs  
Opadry II grün: (Laktose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Glyceroltriacetat, Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172))  
Opadry klar: (Hypromellose, Macrogol)  
Opadry schwarze Tinte: (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172))

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister : 4 Jahre  
Flasche: 4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus Aclar/PVC/PVAc/Aluminiumfolie enthalten 14 Tabletten. Packungsgrößen mit einem Blister (14 Tabletten), 2 Blistern (28 Tabletten) und 6 Blistern (84 Tabletten) pro Umkarton.

Flaschen aus hartem Polyethylen (High Density Polyethylen = HDPE) mit Trockenmittelkanister und Polyesterfolie, einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit einem Induktionsverschluss, 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.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/001-003  
EU/1/04/293/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

22. Oktober 2004

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Medicinal product no longer authorised

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Parareg 60 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

60 mg: Hellgrüne, ovale Filmtabletten mit dem Aufdruck „AMGEN“ auf der einen und „60“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Verminderung von Hyperkalzämie bei Patienten mit:

- Nebenschilddrüsenkarzinom.
- primärem Hyperparathyreoidismus (p-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, Art und Dauer der Anwendung

Zur oralen Anwendung. Es wird empfohlen, Parareg 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). Die Tabletten müssen ungeteilt eingenommen werden.

#### Lebererkrankung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Parareg muss mit Vorsicht bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Lebererkrankung angewendet werden. Eine sorgfältige klinische Überwachung während der Dosiseinstellung und der weiteren Behandlung ist notwendig (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### **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

als intaktes PTH (iPTH), zu erreichen, sollte die Dosis von Parareg alle 2-4 Wochen bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich erhöht werden. Die PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach der Gabe von Parareg gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsrichtlinien sollten beachtet werden.

Ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Parareg muss der Parathormon-Spiegel gemessen werden. Während der Erhaltungsphase muss Parathormon alle ein bis drei Monate kontrolliert werden. Zur Messung des PTH-Spiegels muss entweder das intakte PTH (iPTH) oder das bio-intakte PTH (biPTH) verwendet werden. Die Behandlung mit Parareg verändert das Verhältnis von iPTH zu biPTH nicht.

Informationen zum Pharmakokinetik-/Pharmakodynamik (PK/PD)-Profil von Cinacalcet sind in Abschnitt 5.1 zu finden.

Während der Dosistitration müssen die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden, nach Beginn der Therapie oder Dosisanpassung von Parareg muss die Kontrolle innerhalb einer Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr einmal monatlich gemessen werden. Wenn der Serumcalciumspiegel unter den Normwert fällt, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Behandlung mit Phosphatbindern und/oder Vitamin D muss entsprechend angepasst werden.

#### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht belegt.

#### **Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus**

##### Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis von Parareg für Erwachsene ist 30 mg zweimal täglich. Die Dosis von Parareg sollte alle 2-4 Wochen in sequentiellen Schritten auf 60 mg zweimal täglich, 90 mg zweimal täglich bis zu 90 mg drei- bis viermal täglich erhöht werden, um die Serumcalciumkonzentration auf die obere Grenze des Normalwertes oder darunter zu reduzieren. Die Maximaldosis, die in klinischen Studien angewendet wurde, war 90 mg viermal täglich.

Der Serumcalciumspiegel muss innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Therapie oder Dosisadjustierung von Parareg gemessen werden. In der Erhaltungsphase muss der Serumcalciumspiegel alle 2-3 Monate gemessen werden. Nach Titration bis zur maximalen Dosis von Parareg muss die Serumcalciumkonzentration in regelmäßigen Abständen gemessen werden. Wenn eine klinisch relevante Verminderung der Serumcalciumkonzentration nicht aufrecht erhalten werden kann, muss ein Abbruch der Therapie mit Parareg in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

##### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht belegt.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Krampfanfälle

In drei klinischen Studien bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) berichteten je 5% der Patienten zu Beginn der Studie sowohl im Parareg- als auch im Placeboarm über Krampfanfälle in der Anamnese. In diesen Studien wurden bei 1,4% der mit Parareg behandelten Patienten und bei 0,4% der mit Placebo behandelten Patienten Krampfanfälle beobachtet. Die Gründe für die unterschiedliche Rate berichteter Krampfanfälle sind nicht klar, jedoch ist bekannt, dass durch signifikante Reduktion der Serumcalciumspiegel die Schwelle für die Auslösung von Krampfanfällen gesenkt werden kann.

### Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung wurde von vereinzelten, idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet, was möglicherweise durch die Verminderung der Serumcalciumspiegel vermittelt wurde. Ein kausaler Zusammenhang mit Cinacalcet konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten, dass Hypotonie bei 7% der mit Cinacalcet behandelten Patienten und 12% der mit Placebo behandelten Patienten auftrat und Herzinsuffizienz bei 2% der mit Cinacalcet oder Placebo behandelten Patienten auftrat.

### Serumcalcium

Bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der Untergrenze des Normalbereiches sollte eine Behandlung mit Parareg nicht begonnen werden. Da Cinacalcet die Serumcalciumspiegel senkt, müssen Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie sorgfältig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit begleitender Dialysebehandlung, die mit Parareg behandelt wurden, lagen 4% der Serumcalciumwerte unterhalb von 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Um den Serumcalciumspiegel bei Vorliegen einer Hypokalzämie anzuheben, können calciumhaltige Phosphatbinder oder Vitamin D angewendet und/oder die Calciumkonzentration im Dialysat angepasst werden. Bei einer länger andauernden Hypokalzämie muss die Parareg-Dosis reduziert oder die Anwendung von Parareg beendet werden. Eine Hypokalzämie kann sich in den Symptomen Parästhesien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Tetanie und Krampfanfälle manifestieren.

Bei Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz ist Cinacalcet nicht indiziert. Klinische Studien haben gezeigt, dass für nicht dialysepflichtige Patienten 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.

### Allgemein

Wenn die PTH-Spiegel dauerhaft ungefähr 1,5 x unterhalb des oberen Normwertes (gemessen als iPTH Wert) gehalten werden, kann sich eine adynamische Knochenerkrankung entwickeln. Falls bei Patienten unter einer Therapie mit Parareg die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielwert absinken, muss die Dosis von Parareg und/oder Vitamin D gesenkt oder die Therapie unterbrochen werden.

### Testosteronspiegel

Bei Patienten mit renaler Erkrankung im Endstadium liegen die Testosteronspiegel häufig unter dem Normalwert. In einer klinischen Studie mit dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sanken nach einer 6-monatigen Behandlung die Spiegel freien Testosterons im Median um 31,3 % bei Patienten, die mit Parareg behandelt wurden und um 16,3% 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 drei Jahren bei Patienten, die mit Mimpara behandelt wurden. Die klinische Bedeutung der Reduktion des Serumtestosterons ist nicht bekannt.

### Leberinsuffizienz

Wegen der Wahrscheinlichkeit eines 2-4-fach höheren Cinacalcet-Plasmaspiegels bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Lebererkrankung (Child-Pugh-Klassifikation) muss Parareg mit Vorsicht angewendet werden und die Behandlung muss sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

### Wechselwirkungen

Parareg darf nur mit Vorsicht gleichzeitig mit starken Hemmstoffen oder Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2 angewendet werden. Eine Dosisanpassung von Parareg kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Parareg darf nur mit Vorsicht zusammen mit einem individuell titrierten Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, welches vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert wird, angewendet werden. Eine Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Medikation kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die Cinacalcet-Plasmaspiegel können bei Rauchern aufgrund der Induktion eines durch CYP1A2 vermittelten Metabolismus erniedrigt sein. Wenn ein Patient während der Cinacalcet-Behandlung das Rauchen beginnt oder beendet, kann eine Dosisanpassung notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalcet

Cinacalcet wird teilweise durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. 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 Parareg kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Parareg 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 (1500 mg Einmalgabe) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

*Sevelamer:* Die gleichzeitige Anwendung von Sevelamer (2400 mg 3 x täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

*Pantoprazol:* Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1 x 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 Parareg zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol in der Indikation Herzinsuffizienz, Desipramin, Nortriptylin, Clopramin) (siehe Abschnitt 4.4).

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

*Warfarin:* Mehrfachdosen von Cinacalcet haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin (gemessen anhand der Prothrombinzeit und dem Blutgerinnungsfaktor VII).

Das Fehlen einer Wirkung von Cinacalcet auf die Pharmakokinetik von R- und S-Warfarin und das Fehlen einer Autoinduktion bei Mehrfachdosierung bei Patienten deutet 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 von Arzneimitteln, die über CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden, wie z.B. bestimmte immunsupprimierende Arzneimittel (einschließlich Cyclosporin und Tacrolimus), nicht beeinflussen sollte.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Zur Anwendung von Parareg bei schwangeren Frauen liegen keine klinischen Daten vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, Geburt oder postnataler Entwicklung. In Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine embryonalen/fetalen Toxizitäten gesehen, mit Ausnahme eines verminderten fetalen Gewichtes bei Ratten in Dosen, die beim Muttertier toxisch wirkten (siehe Abschnitt 5.3). Parareg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob Cinacalcet beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Cinacalcet wird bei stillenden Ratten in einem hohen Milch/Plasma-Verhältnis in die Muttermilch abgegeben. Nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse sollte entweder abgestillt oder die Behandlung mit Parareg beendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Daten aus kontrollierten Studien schlossen 656 Patienten ein, welche bis zu 6 Monate Parareg und 470 Patienten, welche über den selben Zeitraum Placebo erhielten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen, welche bei 31% der Parareg-Patienten und bei 19% der Placebo-Patienten bzw. bei 27% der Parareg-Patienten und 15% der Placebo-Patienten auftraten. 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 (1% bei Placebo; 5% bei Cinacalcet) und Erbrechen (< 1% bei Placebo; 4% bei Cinacalcet) zurückzuführen.

Unerwünschte Wirkungen: definiert als unerwünschte Ereignisse, welche zumindest möglicherweise (basierend auf einer Beurteilung der Kausalität nach bestem Wissen) mit der Cinacalcet-Behandlung im Zusammenhang stehen und welche in doppelblinden klinischen Prüfungen häufiger als unter Placebo berichtet wurden. Diese werden entsprechend folgender Einteilungskonvention aufgeführt: sehr häufig (>1/10); häufig (>1/100, <1/10); gelegentlich (>1/1.000, <1/100); selten (>1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000)

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Gelegentlich: Allergische Reaktionen

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Anorexie

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Schwindel, Parästhesien

Gelegentlich: Krampfanfälle

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhö

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Rash

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Häufig: Myalgie

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Asthenie

#### *Untersuchungen*

Häufig: Hypokalzämien (siehe Abschnitt 4.4), verringerte Testosteronwerte (siehe Abschnitt 4.4)

#### Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Das Sicherheitsprofil von Parareg in diesen Patientengruppen ist im Allgemeinen vergleichbar mit dem von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in diesen Patientengruppen waren Übelkeit und Erbrechen.

#### Erfahrungen mit Parareg seit der Zulassung

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung wurde von vereinzelt, idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet.

## **4.9 Überdosierung**

Dosiseinstellungen bis zu 300 mg einmal täglich konnten bei dialysepflichtigen Patienten sicher angewendet werden.

Die Überdosierung von Parareg kann zu Hypokalzämie führen. Im Falle einer Überdosierung sollte 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: Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten. ATC-Code: H05BX01

#### Wirkmechanismus

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

Die Reduktion der Parathormonspiegel korreliert mit der Cinacalcet-Konzentration. Kurz nach der Anwendung beginnt der PTH-Spiegel zu sinken bis zu einem Nadir ungefähr 2-6 Stunden nach der Anwendung, korrespondierend mit dem  $C_{max}$  von Cinacalcet. Nach Beginn des Absinkens der Cinacalcet-Spiegel, steigen die PTH-Spiegel bis zu 12 Stunden nach Anwendung an, anschließend bleibt die PTH-Suppression ungefähr bis zum Ende des Eintagesdosisintervalls konstant. In den klinischen Studien mit Parareg wurden die PTH-Spiegel jeweils am Ende des Dosierungsintervalls gemessen.

Nach Erreichen eines „Steady-State“ bleiben die Serumcalciumkonzentrationen über das gesamte Dosierungsintervall konstant.

#### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Es wurden drei sechsmonatige, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, welche einen unkontrollierten s-HPT aufwiesen (n=1136). Demographische- und Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für die Dialysepatienten-Population mit s-HPT. Der mittlere iPTH- Ausgangswert in den drei Studien lag bei 733 und 683 pg/ml (77,8 und 72,4 pmol/l) für die Cinacalcet- bzw. die Placebogruppen. 66% der Patienten erhielten Vitamin D bei Studienstart und mehr als 90% erhielten Phosphatbinder. Signifikante Reduktionen bei iPTH, Serumcalcium-Phosphatprodukt ( $Ca \times P$ ), Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalcet behandelten Patientengruppe beobachtet, verglichen mit den Placebo-behandelten Patienten, welche die Standardtherapie erhielten. Die Resultate waren in den drei Studien konsistent. In den einzelnen Studien wurde der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit einem iPTH  $\leq 250$  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  $\geq 30\%$ ige Reduktion der iPTH Spiegel und dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH- Spiegel konsistent. Die mittlere Verminderung der  $Ca \times P$ , Calcium- und Phosphatwerte lag bei 14%, 7% bzw. 8%.

Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten konnten die Reduktionen von iPTH und  $Ca \times P$  (Calciumphosphatprodukt) gehalten werden. Cinacalcet senkte iPTH und  $Ca \times P$  sowie Calcium- und Phosphat-Spiegel ab, unabhängig vom Ausgangs-iPTH- oder  $Ca \times P$ -Spiegel, von der Dialysemodalität (Peritonealdialyse versus Hämodialyse), von der Dauer der Dialyse und ob Vitamin D angewendet wurde oder nicht.

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

Klinische Studien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus, die nicht dialysepflichtig sind, weisen darauf hin, dass Cinacalcet die PTH-Spiegel in einem ähnlichen Ausmaß wie bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus reduziert. Jedoch wurden die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, die optimale Dosis und die Behandlungsziele bisher 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 Nieren-Restfunktion zurückzuführen sein.

### Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

In einer klinischen Studie erhielten 46 Patienten (29 mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 17 mit primärem HPT (bei denen eine Parathyreidektomie fehlgeschlagen oder kontraindiziert war) Cinacalcet bis zu 3 Jahre (im Mittel 328 Tage für Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 347 Tage für Patienten mit primärem HPT)). Cinacalcet wurde in Dosen von 30 mg 2x täglich bis zu 90 mg 4x täglich angewendet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Serumcalciumwerte um  $\geq 1$  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 von  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Anwendung von Parareg werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach etwa 2 - 6 Stunden erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cinacalcet wird im Studienvergleich bei nüchternen Patienten mit 20% - 25% angenommen. Die Einnahme von Parareg mit Nahrungsmitteln führt zu einer ungefähr 50 - 80 %igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit. Die Cinacalcet-Plasma-Konzentrationen steigen gleichermaßen bei einer fettreichen oder fettarmen Mahlzeit.

Nach der Absorption fällt die Cinacalcet-Konzentration zweiphasig ab, mit einer initialen Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 30 - 40 Stunden. Der „Steady-State“ des Wirkstoffspiegels wird innerhalb von sieben Tagen mit einer minimalen Akkumulation erreicht. Die AUC und  $C_{max}$  von Cinacalcet steigen ungefähr linear über den einmal täglich gegebenen Dosierungsbereich von 30 - 180 mg. In Dosierungen über 200 mg war die Absorption wahrscheinlich aufgrund der schlechten Löslichkeit, gesättigt. Die Pharmakokinetik von Cinacalcet verändert sich nicht im Laufe der Zeit. Das Verteilungsvolumen ist hoch (ungefähr 1000 l), was auf eine umfangreiche Verteilung hinweist. Cinacalcet wird zu ungefähr 97 % an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich minimal in die roten Blutkörperchen.

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

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

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

Renale Exkretion war der vorherrschende Eliminationsweg der radioaktiven Metaboliten. Ungefähr 80% der Dosis wurde im Urin, 15 % im Faeces wiedergefunden.

*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, mittelgradiger oder schwerer Niereninsuffizienz und Patienten unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse ist vergleichbar mit gesunden Probanden.

*Leberinsuffizienz:* Leichte Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht merklich. Verglichen mit Probanden mit normaler Leberfunktion ist die durchschnittliche AUC bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung ungefähr zweimal höher und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ungefähr viermal höher. Die mittlere Halbwertszeit von Cinacalcet wird bei Patienten mit mittelgradiger um 33% bzw. schwerer Leberinsuffizienz um 70% verlängert. Die Proteinbindung von Cinacalcet wird durch eine Störung der Leberfunktion nicht beeinflusst. Da die Dosis für jeden Patienten individuell auf Basis von Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsparametern titriert wird, ist keine zusätzliche Dosisanpassung abhängig vom Grad der Leberinsuffizienz notwendig (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

*Geschlecht:* Die Clearance von Cinacalcet kann bei Frauen niedriger sein als bei Männern. Da die Dosis für jeden Patienten jedoch individuell titriert wird, ist eine Dosisanpassung basierend auf dem Geschlecht nicht erforderlich.

*Pädiatrie:* Die Pharmakokinetik von Cinacalcet wurde bei Jugendlichen < 18 Jahren nicht untersucht.

*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 x so hoch war wie die maximale Humandosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (180 mg täglich). Die nicht-teratogene Dosis bei Ratten betrug das 4,4-fache der maximalen Humandosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, berechnet auf der Basis der AUC. Bei einer Exposition entsprechend dem bis zu 4-fachen der durch eine humane Dosis von 180 mg/Tag erreichten Exposition waren keine Auswirkungen auf die Fertilität von Männchen und Weibchen zu verzeichnen (Sicherheitsgrenzen bei der kleinen Patientenpopulation, die täglich eine maximale klinische Dosis von 360 mg erhielten, entsprechen ungefähr der Hälfte der oben genannten Werte).

Bei trächtigen Ratten wurde eine leichte Erniedrigung des Körpergewichtes und der Nahrungsaufnahme bei der Anwendung der Höchstdosis von Cinacalcet beobachtet. Reduziertes fetales Gewicht wurde bei Ratten bei solchen Dosen gesehen, bei denen die Muttertiere eine schwere Hypokalzämie aufwiesen. Es wurde gezeigt, dass Cinacalcet bei Kaninchen die Plazentaschranke überschreitet.

Cinacalcet zeigte kein genotoxisches oder karzinogenes Potential. 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 in Folge einer Hypokalzämie auftritt.

Bei in-vitro-Studien wurde festgestellt, dass die IC<sub>50</sub>-Werte für den Serotonin-Transporter und die ATP-abhängigen Kaliumkanäle 7- bzw. 12-fach höher waren als der, unter den gleichen experimentellen Bedingungen gemessene, EC<sub>50</sub>-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 Ziele zu wirken.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

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

#### Tablettenfilm

Karnaubawachs  
Opadry II grün: (Laktose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171),  
Glyceroltriacetat, Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
(E 172))  
Opadry klar: (Hypromellose, Macrogol)  
Opadry schwarze Tinte: (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172))

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister : 4 Jahre  
Flasche: 4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus Aclar/PVC/PVAc/Aluminiumfolie enthalten 14 Tabletten. Packungsgrößen mit einem Blister (14 Tabletten), 2 Blistern (28 Tabletten) und 6 Blistern (84 Tabletten) pro Umkarton.

Flaschen aus hartem Polyethylen (High Density Polyethylen = HDPE) mit Trockenmittelkanister und Polyesterfolie, einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit einem Induktionsverschluss, 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.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/005-007  
EU/1/04/293/008

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

22. Oktober 2004

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Medicinal product no longer authorised

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Parareg 90 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

90 mg: Hellgrüne, ovale Filmtabletten mit dem Aufdruck „AMGEN“ auf der einen und „90“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Verminderung von Hyperkalzämie bei Patienten mit:

- Nebenschilddrüsenkarzinom.
- primärem Hyperparathyreoidismus (p-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, Art und Dauer der Anwendung

Zur oralen Anwendung. Es wird empfohlen, Parareg 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). Die Tabletten müssen ungeteilt eingenommen werden.

#### Lebererkrankung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Parareg muss mit Vorsicht bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Lebererkrankung angewendet werden. Eine sorgfältige klinische Überwachung während der Doseinstellung und der weiteren Behandlung ist notwendig (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### **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

als intaktes PTH (iPTH), zu erreichen, sollte die Dosis von Parareg alle 2-4 Wochen bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich erhöht werden. Die PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach der Gabe von Parareg gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsrichtlinien sollten beachtet werden.

Ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Parareg muss der Parathormon-Spiegel gemessen werden. Während der Erhaltungsphase muss Parathormon alle ein bis drei Monate kontrolliert werden. Zur Messung des PTH-Spiegels muss entweder das intakte PTH (iPTH) oder das bio-intakte PTH (biPTH) verwendet werden. Die Behandlung mit Parareg verändert das Verhältnis von iPTH zu biPTH nicht.

Informationen zum Pharmakokinetik-/Pharmakodynamik (PK/PD)-Profil von Cinacalcet sind in Abschnitt 5.1 zu finden.

Während der Dosistitration müssen die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden, nach Beginn der Therapie oder Dosisanpassung von Parareg muss die Kontrolle innerhalb einer Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr einmal monatlich gemessen werden. Wenn der Serumcalciumspiegel unter den Normwert fällt, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Behandlung mit Phosphatbindern und/oder Vitamin D muss entsprechend angepasst werden.

#### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht belegt.

#### **Nebenschilddrüsenkarzinom**

#### Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis von Parareg für Erwachsene ist 30 mg zweimal täglich. Die Dosis von Parareg sollte alle 2-4 Wochen in sequentiellen Schritten auf 60 mg zweimal täglich, 90 mg zweimal täglich bis zu 90 mg drei- bis viermal täglich erhöht werden, um die Serumcalciumkonzentration auf die obere Grenze des Normalwertes oder darunter zu reduzieren. Die Maximaldosis, die in klinischen Studien angewendet wurde, war 90 mg viermal täglich.

Der Serumcalciumspiegel muss innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Therapie oder Dosisadjustierung von Parareg gemessen werden. In der Erhaltungsphase muss der Serumcalciumspiegel alle 2-3 Monate gemessen werden. Nach Titration bis zur maximalen Dosis von Parareg muss die Serumcalciumkonzentration in regelmäßigen Abständen gemessen werden. Wenn eine klinisch relevante Verminderung der Serumcalciumkonzentration nicht aufrecht erhalten werden kann, muss ein Abbruch der Therapie mit Parareg in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht belegt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Krampfanfälle

In drei klinischen Studien bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) berichteten je 5% der Patienten zu Beginn der Studie sowohl im Parareg- als auch im Placeboarm über Krampfanfälle in der Anamnese. In diesen Studien wurden bei 1,4% der mit Parareg behandelten Patienten und bei 0,4% der mit Placebo behandelten Patienten Krampfanfälle beobachtet. Die Gründe für die unterschiedliche Rate berichteter Krampfanfälle sind nicht klar, jedoch ist bekannt, dass durch signifikante Reduktion der Serumcalciumspiegel die Schwelle für die Auslösung von Krampfanfällen gesenkt werden kann.

### Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung wurde von vereinzelten, idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet, was möglicherweise durch die Verminderung der Serumcalciumspiegel vermittelt wurde. Ein kausaler Zusammenhang mit Cinacalcet konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten, dass Hypotonie bei 7% der mit Cinacalcet behandelten Patienten und 12% der mit Placebo behandelten Patienten auftrat und Herzinsuffizienz bei 2% der mit Cinacalcet oder Placebo behandelten Patienten auftrat.

### Serumcalcium

Bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der Untergrenze des Normalbereiches sollte eine Behandlung mit Parareg nicht begonnen werden. Da Cinacalcet die Serumcalciumspiegel senkt, müssen Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie sorgfältig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit begleitender Dialysebehandlung, die mit Parareg behandelt wurden, lagen 4% der Serumcalciumwerte unterhalb von 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Um den Serumcalciumspiegel bei Vorliegen einer Hypokalzämie anzuheben, können calciumhaltige Phosphatbinder oder Vitamin D angewendet und/oder die Calciumkonzentration im Dialysat angepasst werden. Bei einer länger andauernden Hypokalzämie muss die Parareg-Dosis reduziert oder die Anwendung von Parareg beendet werden. Eine Hypokalzämie kann sich in den Symptomen Parästhesien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Tetanie und Krampfanfälle manifestieren.

Bei Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz ist Cinacalcet nicht indiziert. Klinische Studien haben gezeigt, dass für nicht dialysepflichtige Patienten 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.

### Allgemein

Wenn die PTH-Spiegel dauerhaft ungefähr 1,5 x unterhalb des oberen Normwertes (gemessen als iPTH Wert) gehalten werden, kann sich eine adynamische Knochenerkrankung entwickeln. Falls bei Patienten unter einer Therapie mit Parareg die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielwert absinken, muss die Dosis von Parareg und/oder Vitamin D gesenkt oder die Therapie unterbrochen werden.

### Testosteronspiegel

Bei Patienten mit renaler Erkrankung im Endstadium liegen die Testosteronspiegel häufig unter dem Normalwert. In einer klinischen Studie mit dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sanken nach einer 6-monatigen Behandlung die Spiegel freien Testosterons im Median um 31,3 % bei Patienten, die mit Parareg behandelt wurden und um 16,3% 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 drei Jahren bei Patienten, die mit Parareg behandelt wurden. Die klinische Bedeutung der Reduktion des Serumtestosterons ist nicht bekannt.

### Leberinsuffizienz

Wegen der Wahrscheinlichkeit eines 2-4-fach höheren Cinacalcet-Plasmaspiegels bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Lebererkrankung (Child-Pugh-Klassifikation) muss Parareg mit Vorsicht angewendet werden und die Behandlung muss sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

### Wechselwirkungen

Parareg darf nur mit Vorsicht gleichzeitig mit starken Hemmstoffen oder Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2 angewendet werden. Eine Dosisanpassung von Parareg kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Parareg darf nur mit Vorsicht zusammen mit einem individuell titrierten Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, welches vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert wird, angewendet werden. Eine Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Medikation kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die Cinacalcet-Plasmaspiegel können bei Rauchern aufgrund der Induktion eines durch CYP1A2 vermittelten Metabolismus erniedrigt sein. Wenn ein Patient während der Cinacalcet-Behandlung das Rauchen beginnt oder beendet, kann eine Dosisanpassung notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalcet

Cinacalcet wird teilweise durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. 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 Parareg kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Parareg 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 (1500 mg Einmalgabe) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

*Sevelamer:* Die gleichzeitige Anwendung von Sevelamer (2400 mg 3 x täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

*Pantoprazol:* Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1 x 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 Parareg zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol in der Indikation Herzinsuffizienz, Desipramin, Nortriptylin, Clopramin) (siehe Abschnitt 4.4).

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

*Warfarin:* Mehrfachdosen von Cinacalcet haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin (gemessen anhand der Prothrombinzeit und dem Blutgerinnungsfaktor VII).

Das Fehlen einer Wirkung von Cinacalcet auf die Pharmakokinetik von R- und S-Warfarin und das Fehlen einer Autoinduktion bei Mehrfachdosierung bei Patienten deutet 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 von Arzneimitteln, die über CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert werden, wie z.B. bestimmte immunsupprimierende Arzneimittel (einschließlich Cyclosporin und Tacrolimus), nicht beeinflussen sollte.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Zur Anwendung von Parareg bei schwangeren Frauen liegen keine klinischen Daten vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte schädliche Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, Geburt oder postnataler Entwicklung. In Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine embryonalen/fetalen Toxizitäten gesehen, mit Ausnahme eines verminderten fetalen Gewichtes bei Ratten in Dosen, die beim Muttertier toxisch wirkten (siehe Abschnitt 5.3). Parareg sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Es ist nicht bekannt, ob Cinacalcet beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Cinacalcet wird bei stillenden Ratten in einem hohen Milch/Plasma-Verhältnis in die Muttermilch abgegeben. Nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse sollte entweder abgestillt oder die Behandlung mit Parareg beendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Daten aus kontrollierten Studien schlossen 656 Patienten ein, welche bis zu 6 Monate Parareg und 470 Patienten, welche über den selben Zeitraum Placebo erhielten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen, welche bei 31% der Parareg-Patienten und bei 19% der Placebo-Patienten bzw. bei 27% der Parareg-Patienten und 15% der Placebo-Patienten auftraten. 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 (1% bei Placebo; 5% bei Cinacalcet) und Erbrechen (< 1% bei Placebo; 4% bei Cinacalcet) zurückzuführen.

Unerwünschte Wirkungen: definiert als unerwünschte Ereignisse, welche zumindest möglicherweise (basierend auf einer Beurteilung der Kausalität nach bestem Wissen) mit der Cinacalcet-Behandlung im Zusammenhang stehen und welche in doppelblinden klinischen Prüfungen häufiger als unter Placebo berichtet wurden. Diese werden entsprechend folgender Einteilungskonvention aufgeführt: sehr häufig (>1/10); häufig (>1/100, <1/10); gelegentlich (>1/1.000, <1/100); selten (>1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000)

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Gelegentlich: Allergische Reaktionen

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Anorexie

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Schwindel, Parästhesien

Gelegentlich: Krampfanfälle

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhö

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Rash

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Häufig: Myalgie

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Asthenie

#### *Untersuchungen*

Häufig: Hypokalzämien (siehe Abschnitt 4.4), verringerte Testosteronwerte (siehe Abschnitt 4.4)

#### Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Das Sicherheitsprofil von Parareg in diesen Patientengruppen ist im Allgemeinen vergleichbar mit dem von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in diesen Patientengruppen waren Übelkeit und Erbrechen.

#### Erfahrungen mit Parareg seit der Zulassung

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung wurde von vereinzelten, idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet.

## **4.9 Überdosierung**

Dosiseinstellungen bis zu 300 mg einmal täglich konnten bei dialysepflichtigen Patienten sicher angewendet werden.

Die Überdosierung von Parareg kann zu Hypokalzämie führen. Im Falle einer Überdosierung sollte 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: Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten. ATC-Code: H05BX01

#### Wirkmechanismus

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

Die Reduktion der Parathormonspiegel korreliert mit der Cinacalcet-Konzentration. Kurz nach der Anwendung beginnt der PTH-Spiegel zu sinken bis zu einem Nadir ungefähr 2-6 Stunden nach der Anwendung, korrespondierend mit dem  $C_{max}$  von Cinacalcet. Nach Beginn des Absinkens der Cinacalcet-Spiegel, steigen die PTH-Spiegel bis zu 12 Stunden nach Anwendung an, anschließend bleibt die PTH-Suppression ungefähr bis zum Ende des Eintagesdosisintervalls konstant. In den klinischen Studien mit Parareg wurden die PTH-Spiegel jeweils am Ende des Dosierungsintervalls gemessen.

Nach Erreichen eines „Steady-State“ bleiben die Serumcalciumkonzentrationen über das gesamte Dosierungsintervall konstant.

#### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Es wurden drei sechsmonatige, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, welche einen unkontrollierten s-HPT aufwiesen (n=1136). Demographische- und Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für die Dialysepatienten-Population mit s-HPT. Der mittlere iPTH- Ausgangswert in den drei Studien lag bei 733 und 683 pg/ml (77,8 und 72,4 pmol/l) für die Cinacalcet- bzw. die Placebogruppen. 66% der Patienten erhielten Vitamin D bei Studienstart und mehr als 90% erhielten Phosphatbinder. Signifikante Reduktionen bei iPTH, Serumcalcium-Phosphatprodukt ( $Ca \times P$ ), Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalcet behandelten Patientengruppe beobachtet, verglichen mit den Placebo-behandelten Patienten, welche die Standardtherapie erhielten. Die Resultate waren in den drei Studien konsistent. In den einzelnen Studien wurde der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit einem iPTH  $\leq 250$  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  $\geq 30\%$ ige Reduktion der iPTH Spiegel und dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH- Spiegel konsistent. Die mittlere Verminderung der  $Ca \times P$ , Calcium- und Phosphatwerte lag bei 14%, 7% bzw. 8%.

Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten konnten die Reduktionen von iPTH und  $Ca \times P$  (Calciumphosphatprodukt) gehalten werden. Cinacalcet senkte iPTH und  $Ca \times P$  sowie Calcium- und Phosphat-Spiegel ab, unabhängig vom Ausgangs-iPTH- oder  $Ca \times P$ -Spiegel, von der Dialysemodalität (Peritonealdialyse versus Hämodialyse), von der Dauer der Dialyse und ob Vitamin D angewendet wurde oder nicht.

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

Klinische Studien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus, die nicht dialysepflichtig sind, weisen darauf hin, dass Cinacalcet die PTH-Spiegel in einem ähnlichen Ausmaß wie bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus reduziert. Jedoch wurden die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, die optimale Dosis und die Behandlungsziele bisher 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 Nieren-Restfunktion zurückzuführen sein.

### Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

In einer klinischen Studie erhielten 46 Patienten (29 mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 17 mit primärem HPT (bei denen eine Parathyreidektomie fehlgeschlagen oder kontraindiziert war) Cinacalcet bis zu 3 Jahre (im Mittel 328 Tage für Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 347 Tage für Patienten mit primärem HPT)). Cinacalcet wurde in Dosen von 30 mg 2x täglich bis zu 90 mg 4x täglich angewendet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Serumcalciumwerte um  $\geq 1$  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 von  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Anwendung von Parareg werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach etwa 2 - 6 Stunden erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cinacalcet wird im Studienvergleich bei nüchternen Patienten mit 20% - 25% angenommen. Die Einnahme von Parareg mit Nahrungsmitteln führt zu einer ungefähr 50 - 80 %igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit. Die Cinacalcet-Plasma-Konzentrationen steigen gleichermaßen bei einer fettreichen oder fettarmen Mahlzeit.

Nach der Absorption fällt die Cinacalcet-Konzentration zweiphasig ab, mit einer initialen Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 30 - 40 Stunden. Der „Steady-State“ des Wirkstoffspiegels wird innerhalb von sieben Tagen mit einer minimalen Akkumulation erreicht. Die AUC und  $C_{max}$  von Cinacalcet steigen ungefähr linear über den einmal täglich gegebenen Dosierungsbereich von 30 - 180 mg. In Dosierungen über 200 mg war die Absorption wahrscheinlich aufgrund der schlechten Löslichkeit, gesättigt. Die Pharmakokinetik von Cinacalcet verändert sich nicht im Laufe der Zeit. Das Verteilungsvolumen ist hoch (ungefähr 1000 l), was auf eine umfangreiche Verteilung hinweist. Cinacalcet wird zu ungefähr 97 % an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich minimal in die roten Blutkörperchen.

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

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

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

Renale Exkretion war der vorherrschende Eliminationsweg der radioaktiven Metaboliten. Ungefähr 80% der Dosis wurde im Urin, 15 % im Faeces wiedergefunden.

*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, mittelgradiger oder schwerer Niereninsuffizienz und Patienten unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse ist vergleichbar mit gesunden Probanden.

*Leberinsuffizienz:* Leichte Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht merklich. Verglichen mit Probanden mit normaler Leberfunktion ist die durchschnittliche AUC bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung ungefähr zweimal höher und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ungefähr viermal höher. Die mittlere Halbwertszeit von Cinacalcet wird bei Patienten mit mittelgradiger um 33% bzw. schwerer Leberinsuffizienz um 70% verlängert. Die Proteinbindung von Cinacalcet wird durch eine Störung der Leberfunktion nicht beeinflusst. Da die Dosis für jeden Patienten individuell auf Basis von Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsparametern titriert wird, ist keine zusätzliche Dosisanpassung abhängig vom Grad der Leberinsuffizienz notwendig (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

*Geschlecht:* Die Clearance von Cinacalcet kann bei Frauen niedriger sein als bei Männern. Da die Dosis für jeden Patienten jedoch individuell titriert wird, ist eine Dosisanpassung basierend auf dem Geschlecht nicht erforderlich.

*Pädiatrie:* Die Pharmakokinetik von Cinacalcet wurde bei Jugendlichen < 18 Jahren nicht untersucht.

*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 x so hoch war wie die maximale Humandosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (180 mg täglich). Die nicht-teratogene Dosis bei Ratten betrug das 4,4-fache der maximalen Humandosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, berechnet auf der Basis der AUC. Bei einer Exposition entsprechend dem bis zu 4-fachen der durch eine humane Dosis von 180 mg/Tag erreichten Exposition waren keine Auswirkungen auf die Fertilität von Männchen und Weibchen zu verzeichnen (Sicherheitsgrenzen bei der kleinen Patientenpopulation, die täglich eine maximale klinische Dosis von 360 mg erhielten, entsprechen ungefähr der Hälfte der oben genannten Werte).

Bei trächtigen Ratten wurde eine leichte Erniedrigung des Körpergewichtes und der Nahrungsaufnahme bei der Anwendung der Höchstdosis von Cinacalcet beobachtet. Reduziertes fetales Gewicht wurde bei Ratten bei solchen Dosen gesehen, bei denen die Muttertiere eine schwere Hypokalzämie aufwiesen. Es wurde gezeigt, dass Cinacalcet bei Kaninchen die Plazentaschranke überschreitet.

Cinacalcet zeigte kein genotoxisches oder karzinogenes Potential. 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 in Folge einer Hypokalzämie auftritt.

Bei in-vitro-Studien wurde festgestellt, dass die IC<sub>50</sub>-Werte für den Serotonin-Transporter und die ATP-abhängigen Kaliumkanäle 7- bzw. 12-fach höher waren als der, unter den gleichen experimentellen Bedingungen gemessene, EC<sub>50</sub>-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 Ziele zu wirken.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

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

#### Tablettenfilm

Karnaubawachs  
Opadry II grün: (Laktose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171),  
Glyceroltriacetat, Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
(E 172))  
Opadry klar: (Hypromellose, Macrogol)  
Opadry schwarze Tinte: (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172))

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister : 4 Jahre  
Flasche: 4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus Aclar/PVC/PVAc/Aluminiumfolie enthalten 14 Tabletten. Packungsgrößen mit einem Blister (14 Tabletten), 2 Blistern (28 Tabletten) und 6 Blistern (84 Tabletten) pro Umkarton.

Flaschen aus hartem Polyethylen (High Density Polyethylen = HDPE) mit Trockenmittelkanister und Polyesterfolie, einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit einem Induktionsverschluss, 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.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/009-011  
EU/1/04/293/012

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

22. Oktober 2004

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Medicinal product no longer authorised

**ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Medicinal product no longer authorised

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf besondere ärztliche Verschreibung.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass vor und während der Produktvermarktung das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrages, Version 3 beschrieben, implementiert und funktionsfähig ist.

Risiko-Management-Plan

Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich alle Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten, die in dem Pharmakovigilanz-Plan, welcher mit Version des Risiko-Management-Plans (RMP) vom 09. November 2007 vereinbart wurde und im Modul 1.8.2 des Zulassungsantrages enthalten ist, durchzuführen. Dies gilt auch für alle nachfolgenden, durch den CHMP genehmigten Aktualisierungen des RMPs.

Gemäß CHMP-Leitlinie für Risiko-Management-Systeme bei Humanarzneimitteln muss der aktualisierte Risiko-Management-Plan zeitgleich mit dem nächsten „Periodic Safety Update Report“ (PSUR) vorgelegt werden.

Des Weiteren muss ein aktualisierter RMP eingereicht werden:

- Wenn neue Informationen zur Verfügung stehen, die die aktuellen Arzneimittelsicherheits-Spezifikationen, den Pharmakovigilanz-Plan oder die Risiko-Minimierungs-Maßnahmen verändern könnten
- Innerhalb von 60 Tagen nachdem ein wichtiger Pharmakovigilanz- oder Risikominimierungs-Meilenstein erreicht wurde
- Auf Anforderung der EMEA

Medicinal product no longer authorised

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Medicinal product no longer authorised

**A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
KARTON FÜR DIE BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 30 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
84 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/001-003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 30 mg Tablette  
Cinacalcet

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Medicinal product no longer authorised

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 30 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
KARTON FÜR DIE FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 30 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
KARTON FÜR DIE BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 60 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
84 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/005-007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 60 mg Tablette  
Cinacalcet

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Medicinal product no longer authorised

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 60 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
KARTON FÜR DIE FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 60 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
KARTON FÜR DIE BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 90 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
84 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/009-011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 90 mg Tablette  
Cinacalcet

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Medicinal product no longer authorised

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 90 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
KARTON FÜR DIE FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Parareg 90 mg Filmtabletten  
Cinacalcet

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Laktose-Monohydrat

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Gebrauchsinformation beachten!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/293/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

**Parareg 30 mg Filmtabletten**  
**Parareg 60 mg Filmtabletten**  
**Parareg 90 mg Filmtabletten**  
Cinacalcet

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Diese Packungsbeilage beinhaltet**

1. Was ist Parareg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Parareg beachten?
3. Wie ist Parareg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Parareg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST PARAREG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Parareg wirkt durch Kontrolle der Spiegel von Parathormon (PTH), Calcium und Phosphat in Ihrem Körper. Es ist zur Behandlung von Krankheiten vorgesehen, die durch eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Nebenschilddrüsen ausgelöst werden. Die Nebenschilddrüsen bestehen aus vier Drüsen im Hals. Diese liegen nahe den Schilddrüsen und produzieren Parathormon (PTH).

Parareg wird angewendet:

- zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankung
- zur Behandlung hoher Calciumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom
- zur Behandlung hoher Calciumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, welche auch nach Entfernung der Nebenschilddrüse einen hohen Calciumspiegel haben bzw. bei denen eine Entfernung der Nebenschilddrüse nicht möglich ist.

Beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus produzieren die Nebenschilddrüsen zu viel PTH. Dies kann Calciumverlust in den Knochen zur Folge haben, was zu Knochenschmerzen, Knochenbrüchen, Problemen mit den Blut- und Herzgefäßen, Nierensteinen, mentalen Erkrankungen und Koma führen kann.

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON PARAREG BEACHTEN?

### Parareg darf nicht eingenommen werden:

- Nehmen Sie Parareg **NICHT** ein, wenn Sie **allergisch** (überempfindlich) gegenüber Cinacalcet oder einem der sonstigen Bestandteile von Parareg sind.

### Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Parareg:

Bevor Sie Parareg 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**

Während der Behandlung mit Parareg, informieren Sie Ihren Arzt

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

### Bei der Einnahme von Parareg mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen.

Folgende Arzneimittel können den Wirkmechanismus von Parareg beeinflussen:

- Arzneimittel zur Behandlung der **Haut** oder von **Pilzkrankungen** (Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol)
- Antibiotika zur Behandlung **bakterieller Infektionen** (Telithromycin, Rifampicin)
- Arzneimittel zur Behandlung von **HIV-Infektion** und AIDS (Ritonavir).

Parareg könnte den Wirkmechanismus folgender Arzneimittel beeinflussen:

- Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** (Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin, Clomipramin und Fluvoxamin)
- Arzneimittel zur Behandlung von **Störungen der Herzfrequenz** (Flecainid und Propafenon)
- Arzneimittel zur Behandlung von **Bluthochdruck** (Metoprolol im Anwendungsgebiet Herzschwäche)
- Antibiotika zur Behandlung **bakterieller Infektionen** (Ciprofloxazin).

### Bei Einnahme von Parareg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Parareg sollte mit oder kurz nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

### Schwangerschaft und Stillzeit

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Die Einnahme von Parareg wurde bei schwangeren Frauen nicht untersucht. Bei Vorliegen einer Schwangerschaft wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung zu verändern, da Parareg dem Fetus eventuell Schaden zufügen kann.

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

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Parareg sollte Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, nicht beeinträchtigen. Es wird jedoch empfohlen, abzuwarten, wie Sie Parareg vertragen, bevor Sie am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

### **Wenn Sie unter Zuckerunverträglichkeit (Zuckerintoleranz) leiden**

Wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie an einer Zuckerunverträglichkeit (Zuckerintoleranz) leiden, fragen Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

## **3. WIE IST PARAREG EINZUNEHMEN?**

Kinder unter 18 Jahren dürfen Parareg nicht einnehmen.

Nehmen Sie Parareg immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Parareg Sie einnehmen müssen.

Parareg muss oral eingenommen werden, mit oder kurz nach einer Mahlzeit. Die Filmtabletten müssen als Ganzes eingenommen und dürfen nicht geteilt werden.

Ihr Arzt wird während der Behandlung regelmäßig Blutbildkontrollen durchführen, um zu überprüfen, wie gut Sie auf Parareg ansprechen und wird - falls erforderlich - Ihre Dosis anpassen.

### **Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines sekundären Hyperparathyreoidismus behandelt werden**

Die empfohlene Anfangsdosis von Parareg ist 30 mg (eine Tablette) einmal täglich.

### **Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines Nebenschilddrüsenkarzinoms oder eines primären Hyperparathyreoidismus behandelt werden**

Die empfohlene Anfangsdosis von Parareg ist 30 mg (eine Tablette) zweimal täglich.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Parareg eingenommen haben als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Parareg eingenommen haben als Sie sollten, müssen Sie sofort Ihren Arzt aufsuchen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Parareg vergessen haben**

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

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (bei mehr als 1 von 10 Patienten beobachtet, die Parareg einnehmen):

- Übelkeit und Erbrechen. Die Ausprägung dieser Nebenwirkungen ist gewöhnlich leicht und nicht von langer Dauer.

**Häufige Nebenwirkungen** (bei mehr als 1 von 100 Patienten beobachtet, die Parareg einnehmen):

- Schwindel
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Parästhesien)
- Appetitlosigkeit (Anorexie)
- Muskelschmerz (Myalgie)
- Schwäche (Asthenie)
- Hautausschlag (Rash)
- reduzierte Testosteronspiegel

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (bei mehr als 1 von 1000 Patienten beobachtet, die Parareg einnehmen):

- Krampfanfälle
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Durchfall
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, **wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt** oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Wenn Sie Taubheitsgefühl oder Kribbeln im Mundbereich, Muskelschmerzen oder -krämpfe und Krampfanfälle bekommen, **sollten Sie umgehend Ihren Arzt informieren**. Dies können Anzeichen dafür sein, dass Ihre Calciumspiegel zu niedrig sind (Hypokalzämie).

Nach der Einnahme von Parareg kam es bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten zu einer Verschlechterung einer bestehenden Herzschwäche. Bei einer sehr geringen Anzahl dieser Patienten, die Cinacalcet einnahmen, wurde auch niedriger Blutdruck (Hypotonie) beobachtet. Da so wenige dieser Fälle beobachtet wurden, ist nicht bekannt, ob sie auf Parareg zurückzuführen sind oder nicht.

#### 5. WIE IST PARAREG AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Parareg nach dem auf dem Umkarton und dem Blister nach "Verwendbar bis:" bzw. "Verw. bis:" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Sie dürfen Parareg nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach "Verwendbar bis:" bzw. "Verw. bis:" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Parareg enthält:

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Cinacalcet. Jede Filmtablette enthält 30 mg, 60 mg oder 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Die Tabletten sind überzogen mit:

- Karnaubawachs
- Opadry grün (enthält Laktose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Glyceroltriacetat, Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172))
- Opadry klar (enthält Hypromellose, Macrogol)

Die schwarze Tinte enthält: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172).

### Wie Parareg aussieht und Inhalt der Packung

Parareg ist eine hellgrüne Filmtablette. Diese ist oval und hat die Angaben „30“, „60“ oder „90“ auf der einen Seite und „AMGEN“ auf der anderen Seite aufgedruckt.

Parareg steht in den Stärken 30 mg, 60 mg oder 90 mg in Blistern zur Verfügung. Jeder Blister enthält entweder 14, 28 oder 84 Filmtabletten in einem Umkarton.

(oder) Parareg steht in den Stärken zu 30 mg, 60 mg oder 90 mg in einer Tablettenflasche in einem Umkarton zur Verfügung.

Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Hersteller:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7001  
4817 ZK Breda  
Niederlande

### Pharmazeutischer Unternehmer:

Dompé Biotec S.p.A.  
Via San Martino 12  
I-20122 Mailand  
Italien

### Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.