

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
Cinacalcet Mylan 60 mg, filmomhulde tabletten
Cinacalcet Mylan 90 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Cinacalcet Mylan 60 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Cinacalcet Mylan 90 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten

10,0 mm x 6,4 mm, groene, filmomhulde, ovale, biconvexe, tablet met afgeschuinde randen met de inscriptie 'M' aan de ene kant van de tablet en 'CI30' aan de andere kant.

Cinacalcet Mylan 60 mg, filmomhulde tabletten

12,5 mm x 8,0 mm, groene, filmomhulde, ovale, biconvexe, tablet met afgeschuinde randen met de inscriptie 'M' aan de ene kant van de tablet en 'CI60' aan de andere kant.

Cinacalcet Mylan 90 mg, filmomhulde tabletten

14,3 mm x 9,0 mm, groene, filmomhulde, ovale, biconvexe, tablet met afgeschuinde randen met de inscriptie 'M' aan de ene kant van de tablet en 'CI90' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

Behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (HPT) bij kinderen van 3 jaar en ouder met ernstig nierfalen (ESRD) die onderhoudsdialysetherapie ondergaan en bij wie de secundaire HPT niet op een adequate manier onder controle kan worden gebracht met standaardbehandeling (zie rubriek 4.4).

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie bij volwassenen

Reductie van hypercalciëmie bij volwassen patiënten met:

- parathyroïdcarcinoom.
- primaire HPT waarbij parathyroïdectomie op basis van serumcalciumconcentraties (zoals bepaald door relevante behandelingsrichtlijnen) geïndiceerd zou zijn, maar waarbij parathyroïdectomie klinisch niet aangewezen of gecontra-indiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

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

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

Dosisaanpassingen gebaseerd op serumcalciumconcentraties

Gecorrigeerd serumcalcium moet worden bepaald en gecontroleerd en dit moet gelijk of hoger zijn dan de ondergrens van het normale bereik voordat de eerste dosis van cinacalcet wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Het normale calciumbereik kan verschillen afhankelijk van de methodes die door uw lokale laboratorium worden gebruikt.

Gedurende dosistitratie dienen de serumcalciumconcentraties frequent en binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van cinacalcet te worden gecontroleerd. Nadat de onderhoudsdosering is bepaald, dient de serumcalciumconcentratie ongeveer maandelijks te worden bepaald. Als de serumcalciumconcentratie daalt tot onder 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en/of als er symptomen van hypocalciëmie optreden, worden de volgende richtlijnen aanbevolen:

| Gecorrigeerde serumcalciumconcentratie of klinische symptomen van hypocalciëmie | Aanbevelingen |
|---|---|
| Serumcalciumconcentraties < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), of als er symptomen van hypocalciëmie optreden | Verhoog de serumcalciumconcentratie met calcium-bevattende fosfaatbinders, vitamine D-sterolen en/of aanpassing van de calciumconcentratie in de dialysevloeistof volgens de klinische beoordeling. |
| Serumcalciumconcentraties < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), of als de verschijnselen van hypocalciëmie aanhouden ondanks pogingen om serumcalcium te verhogen | Verlaag de dosis of stop de toediening van cinacalcet.. |
| Serumcalciumconcentraties ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), of als de symptomen van hypocalciëmie aanhouden en de dosis vitamine D niet kan worden verhoogd | Stop de toediening van cinacalcet totdat de serumcalciumconcentratie 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) bereikt en/of de symptomen van hypocalciëmie zijn verdwenen. De behandeling met cinalcet moet worden hervat met een dosis één stap lager dan de laatst gebruikte dosis. |

Pediatrische patiënten

Gecorrigeerd serumcalcium moet in het bovenste bereik zijn van het leeftijdsspecifieke referentie-interval of erboven, voordat de eerste dosis van cinacalcet wordt toegediend en moet nauwgezet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Het normale calciumbereik kan verschillen afhankelijk van de methodes die door uw lokale laboratorium worden gebruikt en de leeftijd van het kind/de patiënt.

De aanbevolen startdosering voor kinderen ≥ 3 jaar en < 18 jaar is $\leq 0,20$ mg/kg eenmaal daags gebaseerd op het drooggewicht van de patiënt (zie tabel 1).

De dosering kan worden verhoogd om het gewenste iPTH streefbereik te behalen. De dosering dient sequentieel te worden verhoogd met beschikbare dosisintervallen (zie tabel 1) en niet vaker dan om de 4 weken. De dosering kan worden verhoogd tot een maximale dosering van 2,5 mg/kg/dag, zonder de totale dagelijkse dosering van 180 mg te overschrijden.

Tabel 1. Cinacalcet Mylan dagelijkse dosis voor pediatrische patiënten

| Drooggewicht patiënt (kg) | Startdosis (mg) | Beschikbare opeenvolgende doses (mg) |
|---------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| 10 tot $< 12,5$ | 1 | 1, 2,5, 5, 7,5, 10 en 15 |
| $\geq 12,5$ tot < 25 | 2,5 | 2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 30 |
| ≥ 25 tot < 36 | 5 | 5, 10, 15, 30 en 60 |
| ≥ 36 tot < 50 | | 5, 10, 15, 30, 60 en 90 |
| ≥ 50 tot < 75 | 10 | 10, 15, 30, 60, 90 en 120 |
| ≥ 75 | 15 | 15, 30, 60, 90, 120 en 180 |

Kinderen die een lagere dosis nodig hebben dan 30 mg of die niet in staat zijn de tabletten door te slikken, dienen andere geschiktere farmaceutische vormen van cinacalcet te gebruiken.

Dosisaanpassingen gebaseerd op PTH-concentraties

PTH-concentraties dienen niet eerder dan 12 uur na inname van cinacalcet te worden bepaald en iPTH dient 1 tot 4 weken na de start of na een dosisaanpassing van cinacalcet te worden bepaald.

De dosis dient te worden aangepast, gebaseerd op iPTH zoals hieronder aangegeven:

- Als iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) en ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l) is, verlaag dan de dosis van Mimpara tot de eerstvolgende beschikbare lagere dosis.
- Als iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l) is, stop dan de behandeling met cinacalcet, hervat cinacalcet met de eerstvolgende beschikbare lagere dosis wanneer het iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) is. Als de behandeling met cinacalcet gedurende meer dan 14 dagen is gestaakt, hervat dan met de aanbevolen startdosis.

Dosisaanpassing gebaseerd op serumcalciumconcentraties

Serumcalciumconcentraties dienen te worden bepaald binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van cinacalcet.

Nadat de onderhoudsdosering is vastgesteld, is het aanbevolen om wekelijks het serumcalcium te bepalen. De serumcalciumconcentratie bij pediatrische patiënten dient binnen het normale bereik te worden gehouden. Als de serumcalciumconcentratie daalt onder het normale bereik of als er symptomen van hypocalciëmie optreden, dienen dosisaanpassingen te worden gedaan zoals onderstaand aangegeven in tabel 2:

Tabel 2. Dosisaanpassing bij pediatrie patiënten ≥ 3 tot < 18 jaar oud

| Gecorrigeerde serumcalciumconcentratie of klinische symptomen van hypocalciëmie | Doseringsaanbevelingen |
|--|---|
| Gecorrigeerde serumcalcium is gelijk of lager dan de leeftijdsspecifieke ondergrens van het normale bereik <u>of</u> er treden symptomen van hypocalciëmie op ongeacht de calciumconcentratie. | Staak de behandeling met cinacalcet.* Dien calciumsupplementen, calciumbevattende fosfaatbinders en/of vitamine D-sterolen toe, zoals klinisch geïndiceerd. |
| Gecorrigeerde totale serumcalcium is hoger dan de leeftijdsspecifieke ondergrens <u>en</u> de klinische symptomen van hypocalciëmie zijn verdwenen. | Hervat de behandeling met de eerstvolgende lagere dosis. Als de behandeling met cinacalcet gedurende meer dan 14 dagen is gestaakt, hervat dan met de aanbevolen startdosis. Als de patiënt de laagste dosering (1 mg/dag) kreeg voordat de behandeling werd gestaakt, hervat de <u>behandeling dan met dezelfde dosering (1 mg/dag)</u> . |

*Als de behandeling is gestaakt dient het gecorrigeerde serumcalcium te worden bepaald binnen 5 tot 7 dagen

De veiligheid en de werkzaamheid van Cinacalcet Mylan voor de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij kinderen van jonger dan 3 jaar oud zijn niet vastgesteld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

Van etelcalcetide overgaan op Cinacalcet Mylan

De switch van etelcalcetide naar Cinacalcet Mylan en de benodigde wash-outperiode is niet bij patiënten onderzocht. Cinacalcet Mylan mag niet worden gestart bij patiënten die zijn gestopt met etelcalcetide totdat ze ten minste drie opeenvolgende hemodialysebehandelingen hebben ondergaan waarbij het serumcalcium is gemeten. Controleer of het serumcalciumniveau binnen het normale bereik valt, voordat met Cinacalcet Mylan gestart wordt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosering Cinacalcet Mylan voor volwassenen is 30 mg tweemaal daags. De dosering cinacalcet dient elke 2 tot 4 weken getitreerd te worden door middel van sequentiële dosering van 30 mg tweemaal daags, 60 mg tweemaal daags, 90 mg tweemaal daags en 90 mg drie- of viermaal daags zoals benodigd om de serumcalciumconcentratie te reduceren tot op of onder de bovengrens. De maximale in klinische onderzoeken gebruikte dosering was 90 mg viermaal daags.

De serumcalciumconcentratie dient binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van cinacalcet te worden bepaald. Zodra de onderhoudsdosering is vastgesteld, dient de serumcalciumconcentratie elke 2 tot 3 maanden te worden bepaald. Na titratie tot de maximale cinacalcetdosering dient de serumcalciumconcentratie periodiek te worden gecontroleerd; als klinisch relevante reducties in de serumcalciumconcentratie niet worden gehandhaafd, dient stopzetting van de therapie met cinacalcet te worden overwogen (zie rubriek 5.1).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cinacalcet bij kinderen voor de behandeling van parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Leverfunctiestoornis

Aanpassing van de startdosis is niet nodig. Cinacalcet Mylan dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis en de behandeling dient nauwlettend

gecontroleerd te worden tijdens dosistitratie en tijdens onderhoudsbehandeling met cinacalcet (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gekauwd, geplet of gebroken. Aanbevolen wordt Cinacalcet Mylan in te nemen met voedsel of kort na een maaltijd, daar onderzoeken hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van cinacalcet bij inname met voedsel verhoogd is (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.2 en 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serumcalciumconcentratie

Levensbedreigende voorvallen en gevallen met fatale afloop geassocieerd met hypocalciëmie zijn gerapporteerd bij volwassen en pediatrie patiënten die met cinacalcet werden behandeld. Symptomen van hypocalciëmie zijn onder meer paresthesieën, myalgieën, kramp, tetanie en convulsies. Daling van de serumcalciumconcentratie kan ook het QT-interval verlengen, mogelijk resulterend in ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie. Gevallen van QT-verlenging en ventriculaire aritmie zijn gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met cinacalcet (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met andere risicofactoren voor QT-verlenging zoals patiënten bekend met aangeboren lange QT-syndroom of bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze QT-verlenging veroorzaken.

Daar cinacalcet de serumcalciumconcentratie verlaagt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op het optreden van hypocalciëmie (zie rubriek 4.2). De serumcalciumconcentratie dient binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van cinacalcet te worden gemeten.

Volwassenen

Behandeling met cinacalcet mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met een serumcalciumconcentratie (gecorrigeerd voor albumine) onder de ondergrens van het normale bereik.

Bij patiënten met chronische nierziekte (Chronic Kidney Disease (CKD)) die dialyse ondergingen en cinacalcet kregen toegediend, had ongeveer 30% van de patiënten ten minste één serumcalciumwaarde lager dan 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrie patiënten

Cinacalcet Mylan dient enkel te worden gestart voor de behandeling van secundaire HPT bij kinderen ≥ 3 jaar met ESRD die onderhoudsdialysetherapie krijgen, bij wie de secundaire HPT niet op een adequate manier onder controle gebracht kan worden met standaardbehandeling en bij wie het serumcalcium in het bovenste bereik zit van het leeftijdsspecifieke referentie-interval of erboven.

Controleer tijdens de behandeling met cinacalcet nauwkeurig de serumcalciumconcentraties en de therapietrouw (zie rubriek 4.2). Start geen behandeling met cinacalcet of verhoog de dosis niet als er een vermoeden is van therapie-ontrouw.

Beoordeel voordat behandeling met cinacalcet wordt gestart en tijdens behandeling met cinacalcet de risico's en de voordelen van de behandeling en het vermogen van de patiënt om te voldoen aan de aanbevelingen, om het risico van hypocalciëmie te controleren en te beheersen.

Informeer pediatrie patiënten en/of hun verzorgers over de symptomen van hypocalciëmie en over het belang om de instructies te volgen met betrekking tot de serumcalciumcontroles, de dosering en de toedieningswijze.

Patiënten met chronische nierziekte die geen dialyse ondergaan

Cinacalcet is niet geïndiceerd voor patiënten met CKD die geen dialyse ondergaan. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten met CKD die geen dialyse ondergaan en behandeld worden met cinacalcet een verhoogd risico hebben op hypocalciëmie (serumcalciumconcentraties < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) in vergelijking met patiënten met CKD die dialyse ondergaan en met cinacalcet behandeld worden, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline calcium-waarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

Convulsies

Gevallen van convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met cinacalcet (zie rubriek 4.8). De drempel voor convulsies is verlaagd door significante dalingen in serumcalciumconcentraties. Daarom moeten serumcalciumconcentraties nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die cinacalcet krijgen, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies.

Hypotensie en/of verergering van hartfalen

Gevallen van hypotensie en/of verergering van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met een hartfunctiestoornis, waarbij een causaal verband met cinacalcet niet volledig kon worden uitgesloten en die mogelijk gemedieerd zijn door verlagingen in serumcalciumconcentratie (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Dien cinacalcet voorzichtig toe bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen. Controleer de serumcalciumconcentraties zorgvuldig (zie rubriek 4.5).

Aan patiënten die cinacalcet krijgen mag geen etelcalcetide gegeven worden. Gelijktijdige toediening kan leiden tot ernstige hypocalciëmie.

Algemeen

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

Testosteronconcentraties

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

Leverfunctiestoornis

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen en cinacalcet kan leiden tot een verhoogd risico op hypocalciëmie (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die cinacalcet krijgen, mag geen etelcalcetide gegeven worden (zie rubriek 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op cinacalcet

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

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

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

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

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

Effect van cinacalcet op andere geneesmiddelen

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

Desipramine: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags 90 mg cinacalcet met 50 mg desipramine, een tricyclisch antidepressivum dat primair door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, verhoogde de blootstelling aan desipramine significant met een factor 3,6 (90% CI 3,0, 4,4) bij snelle CYP2D6 metaboliseerders.

Dextromethorfan: Meervoudige doses van 50 mg cinacalcet verhoogden de AUC van 30 mg dextromethorfan (primair gemetaboliseerd door CYP2D6) 11-voudig bij snelle CYP2D6 metaboliseerders.

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

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

Midazolam: Gelijktijdige inname van cinacalcet (90 mg) met oraal toegediend midazolam (2 mg), een CYP3A4 en CYP3A5 substraat, veranderde de farmacokinetiek van midazolam niet. Deze gegevens suggereren dat cinacalcet geen effect heeft op de farmacokinetiek van die klassen van geneesmiddelen

die door CYP3A4 en CYP3A5 gemetaboliseerd worden, waartoe bepaalde immunosuppressiva met inbegrip van cyclosporine en tacrolimus behoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of cinacalcet in de moedermelk wordt uitgescheiden. Cinacalcet wordt met een hoge melk/plasma ratio uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Na zorgvuldige afweging van de voordelen/risico's, moet worden besloten of borstvoeding dan wel de behandeling met Cinacalcet Mylan moet worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van cinacalcet op vruchtbaarheid. In dieronderzoek waren er geen effecten op vruchtbaarheid.

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

Cinacalcet heeft mogelijk een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat duizeligheid en toevallen zijn gerapporteerd bij patiënten die dit geneesmiddel gebruiken (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Secundaire hyperparathyreoïdie, parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

Op basis van de beschikbare gegevens van patiënten die cinacalcet kregen in placebogecontroleerde onderzoeken en eenarmige onderzoeken waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen misselijkheid en braken. Misselijkheid en braken waren bij de meeste patiënten licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard. Stopzetting van de therapie vanwege het optreden van bijwerkingen gebeurde voornamelijk ten gevolge van misselijkheid en braken.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die ten minste mogelijk aan de behandeling met cinacalcet in de placebogecontroleerde onderzoeken en eenarmige onderzoeken kunnen worden toegeschreven, gebaseerd op een zo gefundeerd mogelijke causaliteitsbeoordeling, zijn hieronder weergegeven met behulp van de volgende onderverdeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Incidentie van bijwerkingen in gecontroleerde klinische onderzoeken en postmarketingervaring

| Systeem/orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Niet bekend |
|---------------------------|-----------|---------------------------|-------------|
| Immuunsysteemaandoeningen | | overgevoelighedsreacties* | |

| | | | |
|---|-------------------------|---|--|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | anorexia verminderde eetlust | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | convulsies [†] duizeligheid paresthesie hoofdpijn | |
| Hartaandoeningen | | | verergering van hartfalen ^{†*} QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie ^{†*} |
| Bloedvataandoeningen | | hypotensie | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | infectie van de bovenste luchtwegen dyspneu hoest | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | misselijkheid braken | dyspepsie diarree buikpijn pijn in de bovenbuik obstipatie | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | huiduitslag | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | myalgie spierspasmen pijn in de rug | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | asthenie | |
| Onderzoeken | | hypocalciëmie [†] hyperkaliëmie verlaagde testosteronconcentraties [†] | |

* zie rubriek beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

† zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties, inclusief angio-oedeem en urticaria, zijn vastgesteld tijdens postmarketinggebruik van cinacalcet. De frequentie van de afzonderlijke met voorkeurstermen aangeduide bijwerkingen, waaronder angio-oedeem en urticaria, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Hypotensie en/of verergering van hartfalen

Bij postmarketingsurveillance van de veiligheid werden idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of verergering van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met hartfunctiestoornissen die met cinacalcet behandeld werden. De frequentie hiervan kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie

QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie zijn vastgesteld tijdens postmarketinggebruik van cinacalcet. De frequentie hiervan kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van cinacalcet voor de behandeling van secundaire HPT bij pediatrische patiënten met ESRD die dialyse ondergaan, is onderzocht in twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en in één eenarmig onderzoek (zie rubriek 5.1). Van alle pediatrische patiënten die blootgesteld werden aan cinacalcet tijdens klinische studies hadden in totaal 19 patiënten (24,1%; 64,5 per 100 patiëntjaren) ten minste één ongewenst voorval van hypocalciëmie. Er werd een fatale afloop gemeld in een pediatrisch klinisch onderzoek bij een patiënt met ernstige hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

Cinacalcet Mylan dient enkel te worden gebruikt bij pediatrische patiënten als het mogelijke voordeel het mogelijke risico rechtvaardigt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doseringen getitreerd tot maximaal 300 mg eenmaal daags zijn toegediend aan volwassen dialysepatiënten zonder ongewenste uitkomst. Een dagelijkse dosis van 3,9 mg/kg is voorgeschreven aan een pediatrische dialysepatiënt in een klinische studie, met lichte buikpijn, misselijkheid en braken als gevolg.

Overdosering van cinacalcet kan leiden tot hypocalciëmie. Bij overdosering dienen patiënten gecontroleerd te worden op klachten en symptomen van hypocalciëmie en behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Doordat cinacalcet in hoge mate aan eiwit gebonden is, is hemodialyse geen effectieve behandeling voor overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumregulerende middelen, anti parathyroïde middelen. ATC-code: H05BX01.

Werkingsmechanisme

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

Verlagingen van PTH-concentraties zijn gecorreleerd met de concentratie cinacalcet.

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

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen

Drie 6 maanden durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn uitgevoerd bij ESRD-patiënten met ongecontroleerde secundaire HPT die dialyse ondergingen (n=1136). Demografische en baseline-kenmerken waren representatief voor de populatie dialysepatiënten met secundaire HPT. Gemiddelde baseline iPTH-concentraties in de 3 onderzoeken waren respectievelijk 733 en 683 pg/ml (77,8 en 72,4 pmol/l) voor de cinacalcet- en placebogroepen. Bij aanvang van de

studie ontving 66% van de patiënten vitamine-D-sterolen en > 90% ontving fosfaatbinders. Significante reducties in iPTH, calcium-fosfaatproduct (Ca x P), calcium en fosfaat in serum werden waargenomen bij de met cinacalcet behandelde patiënten in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten die standaardzorg kregen, waarbij de resultaten van de 3 onderzoeken consistent waren. In elk van de onderzoeken werd het primaire eindpunt (proportie van patiënten met een iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) bereikt door 41%, 46% en 35% van de patiënten die cinacalcet ontvingen, in vergelijking met 4%, 7% en 6% van de patiënten die placebo ontvingen. Ongeveer 60% van de met cinacalcet behandelde patiënten bereikte een reductie $\geq 30\%$ in iPTH-concentraties en dit effect was consistent over het spectrum van baseline iPTH-concentraties. De gemiddelde afnamen in serum Ca x P, calcium en fosfaat bedroegen respectievelijk 14%, 7% en 8%.

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

Verlagingen in PTH werden in verband gebracht met niet-significante verlagingen van markers van botmetabolisme (botspecifieke alkalische fosfatase, N-telopeptide, botombouw en botfibrose). In post hoc analyses van gepoolde gegevens uit 6 en 12 maanden durende klinische onderzoeken, waren Kaplan-Meier schattingen van botfractuur en parathyroïdectomie lager in de cinacalcetgroep dan in de controlegroep.

Bij patiënten met CKD en secundaire HPT die geen dialyse ondergingen, duiden klinische onderzoeken er op dat cinacalcet in vergelijkbare mate de PTH-concentraties verlaagde als bij patiënten met ESRD en secundaire HPT die dialyse ontvingen. Effectiviteit, veiligheid, optimale doseringen en behandelingsdoelen zijn echter niet vastgesteld voor de behandeling van predialyse patiënten met nierfalen. Deze onderzoeken duiden er op dat CKD-patiënten die geen dialyse ondergaan en cinacalcet krijgen een groter risico hebben op hypocalciëmie dan ESRD-patiënten die dialyse ondergaan en cinacalcet krijgen, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline-calciumwaarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) was een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek naar de verlaging van het risico op sterfte door alle oorzaken en cardiovasculaire voorvallen met cinacalcet versus placebo bij 3.883 patiënten met secundaire HPT en CKD die dialyse ondergingen. De primaire doelstelling van het onderzoek, het aantonen van een verlaging van het risico op sterfte door alle oorzaken of cardiovasculaire voorvallen, inclusief myocardinfarct, ziekenhuisopname vanwege onstabiele angina pectoris, hartfalen of perifere vasculaire voorvallen, werd niet gehaald (HR 0,93; 95%CI: 0,85, 1,02; $p = 0,112$). Na correctie voor baseline-kenmerken in een secundaire analyse bedroeg de HR voor het primaire samengestelde eindpunt 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van cinacalcet voor de behandeling van secundaire HPT bij pediatrische patiënten met ESRD die dialyse ondergingen, is onderzocht in twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en in één eenarmig onderzoek.

Studie 1 was een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin 43 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar gerandomiseerd werden om ofwel cinacalcet ($n = 22$) of placebo ($n = 21$) te ontvangen. Het onderzoek bestond uit een 24 weken durende dosistitratieperiode, gevolgd door een 6 weken durende werkzaamheidsbeoordelingsfase (efficacy assessment phase, EAP) en een 30 weken durende open-label extensie. De gemiddelde leeftijd bij baseline was 13 (bereik 6 tot 18) jaar. De meerderheid van de patiënten (91%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline. De gemiddelde (SD) iPTH-concentraties bij baseline waren 757,1 (440,1) pg/ml in de cinacalcetgroep en 795,8 (537,9) pg/ml in de placebogroep. De gemiddelde (SD) gecorrigeerde totale serumcalciumconcentraties bij baseline waren 9,9 (0,5) mg/dl in de cinacalcetgroep en 9,9 (0,6) mg/dl in de placebogroep. De gemiddelde maximale dagelijkse dosis cinacalcet was 1,0 mg/kg/dag.

Het percentage patiënten dat het primaire eindpunt bereikte ($\geq 30\%$ reductie ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP; week 25 tot 30) was 55% in de cinacalcetgroep en 19,0% in de placebogroep ($p = 0,02$). De gemiddelde serumcalciumwaarden gedurende de EAP waren binnen het normale bereik in de cinacalcetbehandelgroep. Deze studie is vroegtijdig beëindigd vanwege een sterfgeval met ernstige hypocalciëmie in de cinacalcetgroep (zie rubriek 4.8).

Studie 2 was een open-label onderzoek, waarin 55 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar (gemiddeld 13 jaar) gerandomiseerd werden voor behandeling met ofwel cinacalcet in aanvulling op de standaardzorg (standard of care, SOC, $n = 27$) of SOC alleen ($n = 28$). De meerderheid van de patiënten (75%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline. De gemiddelde (SD) iPTH-concentraties bij baseline waren 946 (635) pg/ml in de cinacalcet + SOC-groep en 1.228 (732) pg/ml in de SOC-groep. De gemiddelde (SD) gecorrigeerde totale serumcalciumconcentraties bij baseline waren 9,8 (0,64) mg/dl in de cinacalcet + SOC-groep en 9,8 (0,6) mg/dl in de SOC-groep. 25 patiënten kregen ten minste één dosis cinacalcet en de gemiddelde maximale dagelijkse dosis cinacalcet was 0,55 mg/kg/dag. Het onderzoek bereikte niet het primaire eindpunt ($\geq 30\%$ reductie ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP; week 17 tot 20). Reductie van $\geq 30\%$ ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP werd bereikt door 22% van de patiënten in de cinacalcet + SOC-groep en door 32% van de patiënten in de SOC-groep.

Studie 3 was een 26 weken durend, open-label, eenarmig veiligheidsonderzoek bij patiënten in de leeftijd van 8 maanden tot < 6 jaar (gemiddelde leeftijd 3 jaar). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze het gecorrigeerde QT-interval verlengen, werden uitgesloten van dit onderzoek. Het gemiddelde drooggewicht bij baseline was 12 kg. De startdosis cinacalcet was 0,20 mg/kg. De meerderheid van de patiënten (89%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline.

Zeventien patiënten kregen ten minste één dosis cinacalcet en 11 voltooiden ten minste 12 behandelweken. In de leeftijd van 2-5 jaar had geen van hen een gecorrigeerde serumcalciumwaarde < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). iPTH-concentraties ten opzichte van baseline waren verminderd met $\geq 30\%$ in 71% (12 van de 17) patiënten in de studie.

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

In een studie ontvingen 46 volwassen patiënten (29 met parathyroïdcarcinoom en 17 met primaire HPT en ernstige hypercalciëmie (gefaald op of gecontra-indiceerd voor parathyroïdectomie), gedurende maximaal 3 jaar cinacalcet (gemiddeld 328 dagen voor patiënten met parathyroïdcarcinoom en gemiddeld 347 dagen voor patiënten met primaire HPT). Cinacalcet werd toegediend in doseringen variërend van 30 mg tweemaal daags tot 90 mg viermaal daags. Het primaire eindpunt van de studie was een verlaging van de serumcalciumconcentratie met ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Bij patiënten met parathyroïdcarcinoom daalde de gemiddelde serumcalciumconcentratie van 14,1 mg/dl tot 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l tot 3,1 mmol/l), terwijl bij patiënten met primaire HPT, serumcalciumconcentraties daalden van 12,7 mg/dl naar 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l naar 2,6 mmol/l). Achttien (18) van de 29 patiënten (62%) met parathyroïdcarcinoom en 15 van de 17 patiënten (88%) met primaire HPT bereikten een verlaging in de serumcalciumconcentratie van ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

In een 28 weken durende placebogecontroleerde studie werden 67 volwassen patiënten met primaire HPT geïncludeerd die op basis van de totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) maar $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l) aan de criteria voor parathyroïdectomie voldeden, maar die niet in staat waren parathyroïdectomie te ondergaan.

Behandeling met cinacalcet werd geïnitieerd met een dosering van 30 mg tweemaal daags en getitreerd om de totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie binnen de normale waarden te houden. Een significant hoger percentage met cinacalcet behandelde patiënten bereikte een gemiddeld totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) en ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) afname van de gemiddelde totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie t.o.v. baseline vergeleken met patiënten die met placebo behandeld werden (respectievelijk 75,8% versus 0% en 84,8% versus 5,9%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van cinacalcet wordt de maximale plasmaconcentratie cinacalcet binnen ongeveer 2 tot 6 uur bereikt. Gebaseerd op vergelijkingen van onderzoeken wordt de absolute biologische beschikbaarheid van cinacalcet bij mensen die gevast hebben geschat op ongeveer 20-25%. Toediening van cinacalcet met voedsel resulteert in een verhoging van de biologische beschikbaarheid van cinacalcet met ongeveer 50-80%. Verhogingen van de plasmaconcentratie cinacalcet zijn vergelijkbaar, ongeacht het vetgehalte van de maaltijd.

Bij doses hoger dan 200 mg was de absorptie verzadigd, waarschijnlijk als gevolg van slechte oplosbaarheid.

Distributie

Het distributievolume is groot (ongeveer 1000 liter), wat op uitgebreide distributie duidt. Cinacalcet wordt voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwitten; de distributie in erythrocyten is minimaal.

Na absorptie dalen de concentraties cinacalcet op bifasische wijze met een aanvankelijke halfwaardetijd van ongeveer 6 uur en een terminale halfwaardetijd van 30 tot 40 uur. Steady-state concentraties worden met minimale accumulatie bereikt binnen 7 dagen. De farmacokinetiek van cinacalcet verandert niet in de loop van de tijd.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC en C_{\max} van cinacalcet nemen in het dosisbereik van 30 tot 180 mg eenmaal daags ongeveer lineair toe.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Snel na toediening begint het PTH te dalen tot een nadir ongeveer 2 tot 6 uur na de dosis, overeenkomend met de C_{\max} van cinacalcet. Daarna stijgt de PTH-concentratie, naarmate de cinacalcetconcentratie daalt, tot 12 uur na de dosis, waarna de PTH-suppressie ongeveer constant blijft tot het eind van het eenmaaldaagse doseringsinterval. In klinische onderzoeken van cinacalcet werden de PTH-concentraties aan het eind van het doseringsinterval gemeten.

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Geslacht

De klaring van cinacalcet kan bij vrouwen lager zijn dan bij mannen. Aangezien de dosering voor elke patiënt wordt getitreerd is geen extra doseringsaanpassing noodzakelijk gebaseerd op het geslacht.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van cinacalcet is bestudeerd bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar met ESRD die dialyse ondergingen. Na enkelvoudige en meervoudige orale doses cinacalcet eenmaal daags waren de plasmaconcentraties van cinacalcet (C_{max} en AUC-waarden na normalisatie voor dosis en gewicht) vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassen patiënten. 16

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd om de effecten van demografische karakteristieken te evalueren. Deze analyse toonde geen significante invloed aan van leeftijd, geslacht, ras, lichaamsoppervlak en lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van cinacalcet.

Roken

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Bij zwangere ratten waren er bij de hoogste dosis lichte dalingen van het lichaamsgewicht en de voedselconsumptie. Lagere foetale gewichten werden gezien bij ratten bij doses waarbij de vrouwtjes ernstige hypocalciëmie hadden. Cinacalcet blijkt bij konijnen de placenta te passeren.

Cinacalcet heeft geen genotoxisch of carcinogeen potentieel getoond. Veiligheidsmarges uit de toxicologische onderzoeken zijn klein vanwege de dosisbeperkende hypocalciëmie die in de diermodellen werd waargenomen. Cataract en lensvertroebelingen zijn bij knaagdieren waargenomen bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en van carcinogeniteit, doch zijn niet waargenomen bij honden en apen of in klinische onderzoeken waarin de vorming van cataract werd gevolgd. Het is bekend dat bij knaagdieren cataract kan optreden als gevolg van hypocalciëmie.

In *in vitro*-onderzoeken is gebleken dat de IC₅₀-waarden voor de serotoninetransporter en de K_{ATP} kanalen respectievelijk 7 en 12 keer groter zijn, dan de EC₅₀-waarde voor de calciumreceptor, verkregen onder dezelfde experimentele omstandigheden. De klinische relevantie is niet bekend,

echter de mogelijkheid dat cinacalcet op deze secundaire doelen inwerkt, kan niet volledig uitgesloten worden.

In toxiciteitsstudies bij juveniele honden zijn tremoren secundair aan een verlaagd serumcalcium, braken, verlaagd lichaamsgewicht en gewichtstoename, verlaagde erythrocytenmassa, lichte verlaging van de botdichtheidsparameters, reversibele verwijding van de groeischijven van de lange pijpbeenderen en histologische lymfoïde veranderingen (beperkt tot de thoraxholte en toe te schrijven aan chronisch braken) waargenomen. Al deze effecten zijn waargenomen bij een systemische blootstelling, op een AUC-basis, die ongeveer gelijk was aan de blootstelling bij patiënten die een maximale dosis kregen voor de behandeling van secundaire HPT.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Povidon
Crospovidon (type A)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Glyceroltriacetaat
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
IJzeroxide geel (E 172))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg en 90 mg filmomhulde tabletten

PVC/PVdC/Alu blisterverpakkingen met 28 filmomhulde tabletten en geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van 28 x 1, 30 x 1 en 84 x 1 tabletten.

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten

HDPE fles met polypropyleen (PP) schroefdoop met een inductie-afdichting met 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1054/001
EU/1/15/1054/002
EU/1/15/1054/003
EU/1/15/1054/004
EU/1/15/1054/005
EU/1/15/1054/006
EU/1/15/1054/007
EU/1/15/1054/008
EU/1/15/1054/009
EU/1/15/1054/010
EU/1/15/1054/011
EU/1/15/1054/012
EU/1/15/1054/013
EU/1/15/1054/014

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2015
Datum van laatste verlenging: 24 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hohe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hohe
Hessen, 61352,
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

28 x 1 filmomhulde tabletten

30 x 1 filmomhulde tabletten

84 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1054/001 (28 tabletten)
EU/1/15/1054/003 (28 x 1 tabletten)
EU/1/15/1054/004 (30 x 1 tabletten)
EU/1/15/1054/011 (84 x 1 tabletten)

13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR FLESVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1054/014

13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET - FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1054/014

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET met blue box – ZONDER OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1054/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 60 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

28 x 1 filmomhulde tabletten

30 x 1 filmomhulde tabletten

84 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1054/005 (28 tabletten)
EU/1/15/1054/006 (28 x 1 tabletten)
EU/1/15/1054/007 (30 x 1 tabletten)
EU/1/15/1054/012 (84 x 1 tabletten)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 60 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 90 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

28 x 1 filmomhulde tabletten

30 x 1 filmomhulde tabletten

84 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1054/008 (28 tabletten)
EU/1/15/1054/009 (28 x 1 tabletten)
EU/1/15/1054/010 (30 x 1 tabletten)
EU/1/15/1054/013 (84 x 1 tabletten)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinacalcet Mylan 90 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Cinacalcet Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
Cinacalcet Mylan 60 mg, filmomhulde tabletten
Cinacalcet Mylan 90 mg, filmomhulde tabletten
cinacalcet

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cinacalcet Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cinacalcet Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cinacalcet Mylan bevat de werkzame stof cinacalcet dat werkt door de bij schildklierhormoon- (PTH), calcium- en fosfaatspiegels in uw lichaam onder controle te houden. Het wordt gebruikt bij het behandelen van problemen met organen die bij schildklieren worden genoemd. De bij schildklieren zijn vier kleine klieren in de hals, bij de schildklier, die het bij schildklierhormoon (PTH) produceren.

Cinacalcet Mylan wordt gebruikt bij volwassenen:

- voor het behandelen van secundaire hyperparathyreoïdie bij volwassenen met ernstige nierziekte die dialyse nodig hebben om afvalproducten uit hun bloed op te ruimen.
- voor het verlagen van hoge calciumspiegels in het bloed (hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met kanker van de bij schildklier.
- voor het verlagen van hoge calciumspiegels in het bloed (hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met primaire hyperparathyreoïdie waarbij verwijdering van de bij schildklier niet mogelijk is.

Cinacalcet Mylan wordt gebruikt bij kinderen van 3 jaar en ouder en jonger dan 18 jaar:

- voor het behandelen van secundaire hyperparathyreoïdie bij patiënten met ernstige nierziekte die dialyse nodig hebben om afvalproducten uit hun bloed te verwijderen, en van wie de toestand niet onder controle gebracht kan worden met andere behandelingen.

Bij primaire en secundaire hyperparathyreoïdie wordt teveel PTH geproduceerd door de bij schildklieren. “Primair“ betekent dat hyperparathyreoïdie niet door een andere aandoening wordt veroorzaakt en “secundair“ betekent dat hyperparathyreoïdie door een andere aandoening, bijvoorbeeld nierziekte, wordt veroorzaakt. Zowel primaire als secundaire hyperparathyreoïdie kunnen calciumverlies in de botten veroorzaken, wat kan leiden tot botpijn en breuken, problemen met hart en bloedvaten, nierstenen, psychische aandoeningen en coma.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een verlaagd calciumgehalte in uw bloed. Uw arts zal uw bloedcalciumgehalte controleren.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Vertel uw arts, voordat u start met het nemen van Cinacalcet Mylan, als u een van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- toevallen (stuipen of convulsies). Het risico op toevallen is groter indien u deze eerder heeft gehad;
- leverproblemen;
- hartfalen.

Cinacalcet Mylan verlaagt het calciumgehalte. Levensbedreigende voorvallen en gevallen met fatale afloop geassocieerd met lage calciumconcentraties (hypocalciëmie) zijn gerapporteerd bij volwassenen en kinderen die met Cinacalcet werden behandeld.

Vertel het uw arts wanneer een van de volgende verschijnselen optreden die een teken kunnen zijn van een verlaagd calciumgehalte: spiertrekkingen, -schokken of -krampen, een verdoofd of tintelend gevoel in uw vingers, tenen of rond uw mond, toevallen, verwardheid of verlies van bewustzijn tijdens uw behandeling met Cinacalcet Mylan.

Een lage hoeveelheid calcium in uw bloed kan een effect hebben op het ritme van uw hart. Vertel uw arts wanneer u een ongewoon snelle of bonzende hartslag ervaart, als u hartritmeproblemen hebt, of als u medicijnen gebruikt waarvan bekend is dat deze hartritmeproblemen veroorzaken, terwijl u Cinacalcet Mylan gebruikt.

Zie rubriek 4 voor aanvullende informatie.

Vertel uw arts, tijdens behandeling met Cinacalcet Mylan:

- als u begint of stopt met roken, omdat dit invloed kan hebben op de werking van Cinacalcet Mylan.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar met kanker van de bijnierschlier of primaire hyperparathyreoïdie mogen Cinacalcet Mylan niet gebruiken.

Als u behandeld wordt voor secundaire hyperparathyreoïdie dient uw arts uw calciumgehalte te controleren voor de start van de behandeling met Cinacalcet Mylan en tijdens de behandeling met Cinacalcet Mylan. Informeer uw arts als u last krijgt van een van de verschijnselen van een verlaagd calciumgehalte zoals hierboven beschreven.

Het is belangrijk dat u de dosis van Cinacalcet Mylan inneemt zoals aanbevolen door uw arts.

Opmerking:

Voor kinderen die minder dan 30 mg nodig hebben of geen tabletten kunnen doorslikken, zijn er andere vormen en sterktes van cinacalcet beschikbaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cinacalcet Mylan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker, in het bijzonder in het geval van etelcalcetide of andere geneesmiddelen die het calciumgehalte in uw bloed verlagen

U mag Cinacalcet Mylan niet gelijktijdig gebruiken met etelcalcetide.

Informeer uw arts wanneer u de volgende geneesmiddelen gebruikt.

Geneesmiddelen zoals deze kunnen de werking van Cinacalcet Mylan beïnvloeden:

- geneesmiddelen voor de behandeling van huid- en schimmelinfecties (ketoconazol, itraconazol en voriconazol);
- geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties (telitromycine, rifampicine en ciprofloxacine);
- een geneesmiddel voor de behandeling van hiv-infectie en aids (ritonavir);
- een geneesmiddel voor de behandeling van depressie (fluvoxamine).

Cinacalcet Mylan kan de werking van geneesmiddelen zoals deze beïnvloeden:

- geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (amitriptyline, desipramine, nortriptyline en clomipramine);
- een geneesmiddel voor de behandeling van hoest (dextromethorfan);
- geneesmiddelen voor de behandeling van hartritme stoornissen (flecaïnide en propafenon);
- een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk (metoprolol).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Cinacalcet Mylan dient tijdens of kort na de maaltijd ingenomen te worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Cinacalcet is niet getest bij zwangere vrouwen. In het geval van een zwangerschap kan uw arts besluiten de behandeling aan te passen omdat Cinacalcet schade kan toebrengen aan de ongeboren baby.

Het is niet bekend of Cinacalcet wordt uitgescheiden in moedermelk. Uw arts zal met u overleggen of u dient te stoppen met het geven van borstvoeding of met de behandeling met Cinacalcet Mylan.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid en toevallen zijn gerapporteerd bij patiënten die cinacalcet gebruiken. Als u last heeft van deze bijwerkingen mag u niet autorijden of geen machines bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u vertellen hoeveel Cinacalcet Mylan u moet innemen.

Cinacalcet Mylan moet tijdens of kort na de maaltijd via de mond worden ingenomen. De tabletten moeten heel worden ingenomen en mogen niet gekauwd, geplet of gedeeld worden.

Uw arts zal gedurende uw behandeling regelmatig bloedmonsters nemen om uw voortgang te controleren en zal indien nodig uw dosis aanpassen.

Als u wordt behandeld voor secundaire hyperparathyreoïdie

De aanbevolen startdosering van Cinacalcet Mylan bij volwassenen is 30 mg (één tablet) eenmaal daags.

De aanbevolen startdosering van Cinacalcet Mylan voor kinderen van 3 tot 18 jaar oud is niet hoger dan 0,20 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Als u wordt behandeld voor bijschildklierkanker of primaire hyperparathyreoïdie

De aanbevolen startdosering van Cinacalcet Mylan bij volwassenen is 30 mg (één tablet) tweemaal daags.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u meer Cinacalcet Mylan heeft ingenomen dan u zou mogen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Mogelijke verschijnselen van overdosering zijn verdoofd gevoel of tinteling rond de mond, spierpijn of spierkramp en toevallen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u vergeten bent een dosis Cinacalcet Mylan in te nemen, dient u uw volgende dosis op het normale tijdstip in te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts:

- als u een verdoofd gevoel of tinteling rond de mond, spierpijn of spierkramp en toevallen ervaart. Dit kan erop wijzen dat uw calciumspiegel te laag is (hypocalciëmie).
- als u last heeft van het opzwellen van uw gezicht, lippen, mond, tong of keel, wat het slikken of ademen kan bemoeilijken (angio-oedeem)

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- misselijkheid en braken, deze bijwerkingen zijn gewoonlijk tamelijk mild en van korte duur.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- duizeligheid;
- waarneming van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie);
- gebrek aan eetlust (anorexie) of vermindering van eetlust;
- spierpijn (myalgie);
- gevoel van zwakte (asthenie);
- huiduitslag;
- verlaagde testosteronspiegel;
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed, met soms als verschijnselen spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid en/of hoofdpijn (hyperkaliëmie);
- allergische reacties (overgevoeligheid);
- hoofdpijn;
- toevallen/stuipen (convulsies);
- verlaagde bloeddruk (hypotensie);
- infectie van de bovenste luchtwegen;
- kortademigheid (dyspneu);
- hoesten;
- gestoorde spijsvertering met vol gevoel of pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie);
- diarree;
- buikpijn, pijn in de bovenbuik;

- verstopping (obstipatie);
- spierspasmen;
- rugpijn;
- verlaagd calciumgehalte in het bloed (hypocalciëmie).

Bijwerkingen waarvan op grond van de beschikbare gegevens niet kan worden aangegeven hoe vaak ze voorkomen

- netelroos (urticaria);
- plotselinge vochtophoping in de huid en slijmvliezen (bijv. keel of tong), ademhalingsmoeilijkheden en/of jeuk en huiduitslag, vaak als allergische reactie (angio-oedeem);
- ongewoon snelle of bonzende hartslag die kan worden geassocieerd met een lage hoeveelheid calcium in uw bloed (QT-verlenging en aritmie van de hartkamer ten gevolge van hypocalciëmie).

Bij een zeer klein aantal patiënten met hartfalen verergerde het hartfalen en/of de lage bloeddruk (hypotensie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan . U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking, doos of fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cinacalcet.
 Elke 30 mg tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).
 Elke 60 mg tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride).
 Elke 90 mg tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, povidon, crospovidon, magnesiumstearaat.

De tabletten zijn omhuld met hypromellose, titaandioxide (E 171), glyceroltriacetaat, indigocarmine aluminiumlak (E132) ijzeroxide geel (E 172).

Hoe ziet Cinacalcet Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cinacalcet Mylan 30 mg filmomhulde tabletten zijn 10,0 mm x 6,4 mm, groene, ovale, aan beide zijden bolle tabletten met schuine rand met de inscriptie 'M' aan de ene kant van de tablet en 'C130' aan de andere kant.

Cinacalcet Mylan 60 mg filmomhulde tabletten zijn 12,5 mm x 8,0 mm, groene, ovale, aan beide zijden bolle tabletten met schuine rand met de inscriptie 'M' aan de ene kant van de tablet en 'C160' aan de andere kant.

Cinacalcet Mylan 90 mg filmomhulde tabletten zijn 14,3 mm x 9,0 mm, groene, ovale, aan beide zijden bolle tabletten met schuine rand met de inscriptie 'M' aan de ene kant van de tablet en 'C190' aan de andere kant.

Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg en 90 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in blisterverpakkingen met 28 tabletten en geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van 28 x 1, 30 x 1 en 84 x 1 tabletten.

Cinacalcet Mylan 30 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in plastic flessen met 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikanten

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 210 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: + 371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

ViatriisAS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. Z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).