

Medicinal product no longer authorised

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 30 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

30 mg: lichtgroene, ovale, filmomhulde tabletten met de opdruk “AMGEN” op de ene zijde en “30” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Reductie van hypercalciëmie bij patiënten met:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor orale toediening. Aanbevolen wordt Parareg in te nemen met voedsel of kort na een maaltijd, daar studies hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van cinacalcet tijdens inname met voedsel is verhoogd (zie rubriek 5.2). Tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gebroken.

Leverfunctiestoornis

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

Secundaire hyperparathyroïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosis voor volwassenen is 30 mg eenmaal daags. Parareg dient elke 2 tot 4 weken te worden getitreerd tot een maximumdosis van 180 mg eenmaal daags om bij dialysepatiënten een iPTH (intact parathyroïd hormoon, PTH) streefwaarde te bereiken van 150-300 pg/ml

(15,9-31,8 pmol/l). PTH concentraties dienen niet eerder dan 12 uren na een dosis Parareg te worden bepaald. De huidige behandelingsrichtlijnen dienen te worden geraadpleegd.

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

Informatie met betrekking tot het PK / PD (farmacokinetisch/farmacodynamisch) profiel van cinacalcet wordt gegeven in rubriek 5.1.

Gedurende dosistitratie dienen de serumcalciumconcentraties regelmatig en binnen 1 week na start of na dosisaanpassing van Parareg te worden gevolgd. Nadat de onderhoudsdosis is bepaald, dient de serumcalciumconcentratie ongeveer maandelijks te worden bepaald. Wanneer serumcalciumconcentraties dalen tot onder het normale bereik dient gepaste actie te worden genomen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige behandeling met fosfaatbinders en/of vitamine-D-steroiden dient naar behoefte aangepast te worden.

Kinderen en adolescenten

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de leeftijd van 18 jaar.

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

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

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

Kinderen en adolescenten

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de leeftijd van 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

Tijdens drie klinische studies bij dialysepatiënten met chronische nierziekte (CKD), rapporteerde vijf procent van de patiënten in zowel de Parareg- als placebogroepen bij aanvang een voorgeschiedenis van convulsies. Tijdens deze studies werden bij 1,4% van de met Parareg behandelde patiënten en 0,4% van de met placebo behandelde patiënten convulsies waargenomen. Hoewel de grondslag voor

het gerapporteerde verschil in percentage convulsies niet duidelijk is, wordt de drempel voor convulsies verlaagd door significante dalingen in serumcalciumconcentraties.

Hypotensie en/of het verergeren van hartfalen

Bij post-marketing observaties van de veiligheid werden geïsoleerde idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of het verergeren van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met een hartfunctiestoornis, waarbij een causaal verband met cinacalcet niet volledig kon worden uitgesloten en hetgeen gemedieerd kan zijn door verlagingen in serumcalciumconcentraties. Gegevens uit klinische studies toonden aan dat hypotensie voorkwam bij 7% van de patiënten behandeld met cinacalcet en bij 12% van de patiënten behandeld met placebo. Hartfalen kwam voor bij 2% van de patiënten die cinacalcet of placebo kregen.

Serumcalciumconcentratie

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

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

Algemeen

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

Testosteronconcentraties

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

Leverinsufficiëntie

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

Interacties

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen als Parareg gelijktijdig met sterke CYP3A4 en/of CYP1A2-remmers of inductoren wordt toegediend. Het kan noodzakelijk zijn de Pararegdosis aan te passen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer Parareg wordt toegediend met individueel getitreerde geneesmiddelen met een smalle therapeutische index en die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6. Het kan noodzakelijk zijn de doses van gelijktijdige toegediende geneesmiddelen aan te passen (zie rubriek 4.5).

Bij rokers kunnen de plasmaconcentraties van cinacalcet lager zijn als gevolg van inductie van het CYP1A2 gemedieerd metabolisme. Dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn als een patiënt tijdens de behandeling met cinacalcet met roken start of stopt (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op cinacalcet

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

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

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

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

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

De effecten van cinacalcet op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Secundaire hyperparathyroïdie

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

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

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexie

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: duizeligheid, paresthesie

Soms: convulsies

Aandoeningen van het maagdarmsstelsel

Zeer vaak: misselijkheid, braken

Soms: dyspepsie, diarree

Aandoeningen van de huid of onderhuid

Vaak: rash

Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten

Vaak: myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Asthenie

Onderzoeken

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

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

Post-marketing ervaring

Bij post-marketing observaties van de veiligheid werden geïsoleerde, idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of het verergeren van hartfalen gemeld bij patiënten met hartfunctiestoornissen die met cinacalcet behandeld werden.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Secundaire hyperparathyroïdie

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

Verlagingen in iPTH en $\text{Ca} \times \text{P}$ hielden gedurende de behandeling van maximaal 12 maanden aan. Cinacalcet verlaagde iPTH en $\text{Ca} \times \text{P}$, calcium- en fosforconcentraties ongeacht de baseline iPTH of $\text{Ca} \times \text{P}$ -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 merkers van botmetabolisme (botspecifieke alkalische fosfatase, N-telopeptide, bot turnover en botfibrose). In aanvullende analyses van gepoolde gegevens uit 6- en 12 maanden durende klinische studies, waren Kaplan-Meier schattingen van botfractuur en parathyroïdectomie aanzienlijk lager in de cinacalcetgroep in vergelijking met de controlegroep.

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

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

mmol/l), terwijl bij patiënten met primaire HPT, serumcalciumconcentraties daalden van 12,7 mg/dl naar 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l naar 2,6 mmol/l). Achttien van de 29 patiënten (62%) met parathyroïdcarcinoom en 15 van de 17 patiënten (88%) met primaire HPT bereikten een verlaging in de serumcalciumconcentratie van ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetiek van cinacalcet is niet bestudeerd bij patiënten < 18 jaar.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

In *in-vitro* studies is gebleken dat de IC₅₀ waarden voor de serotonine transporter en de K_{ATP} kanalen respectievelijk 7 en 12 keer groter zijn, dan de EC₅₀ waarde voor de calcium receptor, verkregen onder dezelfde experimentele omstandigheden. De klinische relevantie hiervan is niet bekend, echter de mogelijkheid dat cinacalcet op deze secundaire doelen inwerkt, kan niet volledig uitgesloten worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Tabletomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 4 jaar.

Fles: 4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen specifieke bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/001/003

EU/1/04/293/004

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

22 Oktober 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

Medicinal product no longer authorised

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 60 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

60 mg: lichtgroene, ovale, filmomhulde tabletten met de opdruk “AMGEN” op de ene zijde en “60” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Reductie van hypercalciëmie bij patiënten met:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor orale toediening. Aanbevolen wordt Parareg in te nemen met voedsel of kort na een maaltijd, daar studies hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van cinacalcet tijdens inname met voedsel is verhoogd (zie rubriek 5.2). Tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gebroken.

Leverfunctiestoornis

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

Secundaire hyperparathyroïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosis voor volwassenen is 30 mg eenmaal daags. Parareg dient elke 2 tot 4 weken te worden getitreerd tot een maximumdosis van 180 mg eenmaal daags om bij dialysepatiënten een iPTH (intact parathyroïd hormoon, PTH) streefwaarde te bereiken van 150-300 pg/ml

(15,9-31,8 pmol/l). PTH concentraties dienen niet eerder dan 12 uren na een dosis Parareg te worden bepaald. De huidige behandelingsrichtlijnen dienen te worden geraadpleegd.

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

Informatie met betrekking tot het PK / PD (farmacokinetisch/farmacodynamisch) profiel van cinacalcet wordt gegeven in rubriek 5.1.

Gedurende dosistitratie dienen de serumcalciumconcentraties regelmatig en binnen 1 week na start of na dosisaanpassing van Parareg te worden gevolgd. Nadat de onderhoudsdosis is bepaald, dient de serumcalciumconcentratie ongeveer maandelijks te worden bepaald. Wanneer serumcalciumconcentraties dalen tot onder het normale bereik dient gepaste actie te worden genomen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige behandeling met fosfaatbinders en/of vitamine-D-steroiden dient naar behoefte aangepast te worden.

Kinderen en adolescenten

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de leeftijd van 18 jaar.

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

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

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

Kinderen en adolescenten

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de leeftijd van 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

Tijdens drie klinische studies bij dialysepatiënten met chronische nierziekte (CKD), rapporteerde vijf procent van de patiënten in zowel de Parareg- als placebogroepen bij aanvang een voorgeschiedenis van convulsies. Tijdens deze studies werden bij 1,4% van de met Parareg behandelde patiënten en 0,4% van de met placebo behandelde patiënten convulsies waargenomen. Hoewel de grondslag voor

het gerapporteerde verschil in percentage convulsies niet duidelijk is, wordt de drempel voor convulsies verlaagd door significante dalingen in serumcalciumconcentraties.

Hypotensie en/of het verergeren van hartfalen

Bij post-marketing observaties van de veiligheid werden geïsoleerde idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of het verergeren van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met een hartfunctiestoornis, waarbij een causaal verband met cinacalcet niet volledig kon worden uitgesloten en hetgeen gemedieerd kan zijn door verlagingen in serumcalciumconcentraties. Gegevens uit klinische studies toonden aan dat hypotensie voorkwam bij 7% van de patiënten behandeld met cinacalcet en bij 12% van de patiënten behandeld met placebo. Hartfalen kwam voor bij 2% van de patiënten die cinacalcet of placebo kregen.

Serumcalciumconcentratie

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

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

Algemeen

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

Testosteronconcentraties

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

Leverinsufficiëntie

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

Interacties

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen als Parareg gelijktijdig met sterke CYP3A4 en/of CYP1A2-remmers of inductoren wordt toegediend. Het kan noodzakelijk zijn de Pararegdosis aan te passen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer Parareg wordt toegediend met individueel getitreeerde geneesmiddelen met een smalle therapeutische index en die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6. Het kan noodzakelijk zijn de doses van gelijktijdige toegediende geneesmiddelen aan te passen (zie rubriek 4.5).

Bij rokers kunnen de plasmaconcentraties van cinacalcet lager zijn als gevolg van inductie van het CYP1A2 gemedieerd metabolisme. Dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn als een patiënt tijdens de behandeling met cinacalcet met roken start of stopt (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op cinacalcet

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

In vitro gegevens duiden er op dat cinacalcet deels door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd. Roken induceert CYP1A2; er is waargenomen dat de klaring van cinacalcet bij rokers 36-38% hoger was in vergelijking met niet-rokers. Het effect van CYP1A2 remmers (bv. fluvoxamine, ciprofloxacin) 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 (enkelevoudige dosis van 1500 mg).

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

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

De effecten van cinacalcet op andere geneesmiddelen

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

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

Warfarine: multiële 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 alsmede het ontbreken van auto-inductie na veelvuldige dosering in patiënten geeft aan dat cinacalcet geen inductor is van CYP3A4, CYP1A2 of CYP2C9 bij mensen.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Secundaire hyperparathyroïdie

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

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

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexie

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: duizeligheid, paresthesie

Soms: convulsies

Aandoeningen van het maagdarmsstelsel

Zeer vaak: misselijkheid, braken

Soms: dyspepsie, diarree

Aandoeningen van de huid of onderhuid

Vaak: rash

Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten

Vaak: myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Asthenie

Onderzoeken

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

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

Post-marketing ervaring

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Secundaire hyperparathyroïdie

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

Verlagingen in iPTH en $\text{Ca} \times \text{P}$ hielden gedurende de behandeling van maximaal 12 maanden aan. Cinacalcet verlaagde iPTH en $\text{Ca} \times \text{P}$, calcium- en fosforconcentraties ongeacht de baseline iPTH of $\text{Ca} \times \text{P}$ -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 merkers van botmetabolisme (botspecifieke alkalische fosfatase, N-telopeptide, bot turnover en botfibrose). In aanvullende analyses van gepoolde gegevens uit 6- en 12 maanden durende klinische studies, waren Kaplan-Meier schattingen van botfractuur en parathyroïdectomie aanzienlijk lager in de cinacalcetgroep in vergelijking met de controlegroep.

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

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

mmol/l), terwijl bij patiënten met primaire HPT, serumcalciumconcentraties daalden van 12,7 mg/dl naar 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l naar 2,6 mmol/l). Achttien van de 29 patiënten (62%) met parathyroïdcarcinoom en 15 van de 17 patiënten (88%) met primaire HPT bereikten een verlaging in de serumcalciumconcentratie van ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetiek van cinacalcet is niet bestudeerd bij patiënten < 18 jaar.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

In *in-vitro* studies is gebleken dat de IC₅₀ waarden voor de serotonine transporter en de K_{ATP} kanalen respectievelijk 7 en 12 keer groter zijn, dan de EC₅₀ waarde voor de calcium receptor, verkregen onder dezelfde experimentele omstandigheden. De klinische relevantie hiervan is niet bekend, echter de mogelijkheid dat cinacalcet op deze secundaire doelen inwerkt, kan niet volledig uitgesloten worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Tabletomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 4 jaar.

Fles: 4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen specifieke bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/005-007

EU/1/04/293/008

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

22 Oktober 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 90 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

90 mg: lichtgroene, ovale, filmomhulde tabletten met de opdruk “AMGEN” op de ene zijde en “90” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Reductie van hypercalciëmie bij patiënten met:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor orale toediening. Aanbevolen wordt Parareg in te nemen met voedsel of kort na een maaltijd, daar studies hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van cinacalcet tijdens inname met voedsel is verhoogd (zie rubriek 5.2). Tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gebroken.

Leverfunctiestoornis

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

Secundaire hyperparathyroïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosis voor volwassenen is 30 mg eenmaal daags. Parareg dient elke 2 tot 4 weken te worden getitreerd tot een maximumdosis van 180 mg eenmaal daags om bij dialysepatiënten een iPTH (intact parathyroïd hormoon, PTH) streefwaarde te bereiken van 150-300 pg/ml

(15,9-31,8 pmol/l). PTH concentraties dienen niet eerder dan 12 uren na een dosis Parareg te worden bepaald. De huidige behandelingsrichtlijnen dienen te worden geraadpleegd.

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

Informatie met betrekking tot het PK / PD (farmacokinetisch/farmacodynamisch) profiel van cinacalcet wordt gegeven in rubriek 5.1.

Gedurende dosistitratie dienen de serumcalciumconcentraties regelmatig en binnen 1 week na start of na dosisaanpassing van Parareg te worden gevolgd. Nadat de onderhoudsdosis is bepaald, dient de serumcalciumconcentratie ongeveer maandelijks te worden bepaald. Wanneer serumcalciumconcentraties dalen tot onder het normale bereik dient gepaste actie te worden genomen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige behandeling met fosfaatbinders en/of vitamine-D-steroiden dient naar behoefte aangepast te worden.

Kinderen en adolescenten

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de leeftijd van 18 jaar.

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

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

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

Kinderen en adolescenten

Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de leeftijd van 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

Tijdens drie klinische studies bij dialysepatiënten met chronische nierziekte (CKD), rapporteerde vijf procent van de patiënten in zowel de Parareg- als placebogroepen bij aanvang een voorgeschiedenis van convulsies. Tijdens deze studies werden bij 1,4% van de met Parareg behandelde patiënten en 0,4% van de met placebo behandelde patiënten convulsies waargenomen. Hoewel de grondslag voor

het gerapporteerde verschil in percentage convulsies niet duidelijk is, wordt de drempel voor convulsies verlaagd door significante dalingen in serumcalciumconcentraties.

Hypotensie en/of het verergeren van hartfalen

Bij post-marketing observaties van de veiligheid werden geïsoleerde idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of het verergeren van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met een hartfunctiestoornis, waarbij een causaal verband met cinacalcet niet volledig kon worden uitgesloten en hetgeen gemedieerd kan zijn door verlagingen in serumcalciumconcentraties. Gegevens uit klinische studies toonden aan dat hypotensie voorkwam bij 7% van de patiënten behandeld met cinacalcet en bij 12% van de patiënten behandeld met placebo. Hartfalen kwam voor bij 2% van de patiënten die cinacalcet of placebo kregen.

Serumcalciumconcentratie

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

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

Algemeen

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

Testosteronconcentraties

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

Leverinsufficiëntie

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

Interacties

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen als Parareg gelijktijdig met sterke CYP3A4 en/of CYP1A2-remmers of inductoren wordt toegediend. Het kan noodzakelijk zijn de Pararegdosis aan te passen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer Parareg wordt toegediend met individueel getitreeerde geneesmiddelen met een smalle therapeutische index en die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6. Het kan noodzakelijk zijn de doses van gelijktijdige toegediende geneesmiddelen aan te passen (zie rubriek 4.5).

Bij rokers kunnen de plasmaconcentraties van cinacalcet lager zijn als gevolg van inductie van het CYP1A2 gemedieerd metabolisme. Dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn als een patiënt tijdens de behandeling met cinacalcet met roken start of stopt (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op cinacalcet

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

In vitro gegevens duiden er op dat cinacalcet deels door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd. Roken induceert CYP1A2; er is waargenomen dat de klaring van cinacalcet bij rokers 36-38% hoger was in vergelijking met niet-rokers. Het effect van CYP1A2 remmers (bv. fluvoxamine, ciprofloxacin) 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 (enkelevoudige dosis van 1500 mg).

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

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

De effecten van cinacalcet op andere geneesmiddelen

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

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

Warfarine: multiële 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 alsmede het ontbreken van auto-inductie na veelvuldige dosering in patiënten geeft aan dat cinacalcet geen inductor is van CYP3A4, CYP1A2 of CYP2C9 bij mensen.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Secundaire hyperparathyroïdie

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

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

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexie

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak: duizeligheid, paresthesie

Soms: convulsies

Aandoeningen van het maagdarmsstelsel

Zeer vaak: misselijkheid, braken

Soms: dyspepsie, diarree

Aandoeningen van de huid of onderhuid

Vaak: rash

Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten

Vaak: myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Asthenie

Onderzoeken

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

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

Post-marketing ervaring

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Secundaire hyperparathyroïdie

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

Verlagingen in iPTH en $\text{Ca} \times \text{P}$ hielden gedurende de behandeling van maximaal 12 maanden aan. Cinacalcet verlaagde iPTH en $\text{Ca} \times \text{P}$, calcium- en fosforconcentraties ongeacht de baseline iPTH of $\text{Ca} \times \text{P}$ -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 merkers van botmetabolisme (botspecifieke alkalische fosfatase, N-telopeptide, bot turnover en botfibrose). In aanvullende analyses van gepoolde gegevens uit 6- en 12 maanden durende klinische studies, waren Kaplan-Meier schattingen van botfractuur en parathyroïdectomie aanzienlijk lager in de cinacalcetgroep in vergelijking met de controlegroep.

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyroïdie

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

mmol/l), terwijl bij patiënten met primaire HPT, serumcalciumconcentraties daalden van 12,7 mg/dl naar 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l naar 2,6 mmol/l). Achttien van de 29 patiënten (62%) met parathyroïdcarcinoom en 15 van de 17 patiënten (88%) met primaire HPT bereikten een verlaging in de serumcalciumconcentratie van ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kinderen en adolescenten: De farmacokinetiek van cinacalcet is niet bestudeerd bij patiënten < 18 jaar.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

In *in-vitro* studies is gebleken dat de IC₅₀ waarden voor de serotonine transporter en de K_{ATP} kanalen respectievelijk 7 en 12 keer groter zijn, dan de EC₅₀ waarde voor de calcium receptor, verkregen onder dezelfde experimentele omstandigheden. De klinische relevantie hiervan is niet bekend, echter de mogelijkheid dat cinacalcet op deze secundaire doelen inwerkt, kan niet volledig uitgesloten worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Tabletomhulling

Carnaubawas
Opadry II groen: (Lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide (E 171), glyceroltriacetat, FD&C Blue (E 132), ijzeroxide geel (E 172))
Opadry transparant: (Hypromellose, macrogol)
Opacode Black, drukinkt: (Schellakglazuur (schellak), ijzeroxide zwart (E 172))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 4 jaar.

Fles: 4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen specifieke bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/009/011

EU/1/04/293/012

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

22 Oktober 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

Medicinal product no longer authorised

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ervoor zorgen dat het farmacovigilantiesysteem, zoals dat in versie 3 wordt beschreven in Module 1.8.1. van de Marketing Authorisation Application, aanwezig en functionerend is voordat en terwijl het product op de markt is.

Risico Management Plan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich tot het uitvoeren van studies en additionele farmacovigilantie activiteiten die worden beschreven in het farmacovigilantieplan, zoals afgesproken in versie 9 november 2007 van het Risico Management Plan (RMP) zoals beschreven in Module 1.8.2. van de Marketing Authorisation Application en verdere updates van RMP goedgekeurd door de CHMP.

Zoals beschreven in de CHMP richtlijn op Risico Management Systemen voor medicinale producten voor humaan gebruik, dient de bijgewerkte RMP tegelijkertijd met het volgende Periodieke Safety Update Report (PSUR) ingediend te worden.

Aditioneel, dient een bijgewerkte RMP te worden ingediend

- Wanneer nieuwe informatie wordt ontvangen die invloed kan hebben op de huidige veiligheids specificatie, farmacovigilantieplan of risicominimaliserende activiteiten
- Binnen 60 dagen na een belangrijke (Farmacovigilantie of risicominimalisering) bereikte mijlpaal
- Op verzoek van EMEA

Medicinal product no longer authorised

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Medicinal product no longer authorised

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTON VOOR BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Parareg 30 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M€ BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
84 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht 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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/001-003

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 30 mg tablet
Cinacalcet

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

Dompé Biotec S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Medicinal product no longer authorised

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING ENDE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 30 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/004

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

KARTON VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 30 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht 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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/004

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTON VOOR BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Parareg 60 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
84 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht 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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/005-007

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 60 mg tablet
Cinacalcet

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

Dompé Biotec S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Medicinal product no longer authorised

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Parareg 60 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/008

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTON VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Parareg 60 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/008

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

KARTON VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 90 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
84 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/009-011

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parareg 90 mg tablet
Cinacalcet

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

Dompé Biotec S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Medicinal product no longer authorised

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Parareg 90 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. LAATSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/012

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTON VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Parareg 90 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/04/293/012

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Parareg 30 mg filmomhulde tabletten
Parareg 60 mg filmomhulde tabletten
Parareg 90 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.

Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Parareg en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Parareg inneemt
3. Hoe wordt Parareg ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Parareg
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS PARAREG EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Parareg werkt door de bijschildklierhormoon- (PTH), calcium- en fosfaatspiegels in uw lichaam onder controle te houden. Het wordt gebruikt bij het behandelen van problemen met organen die bijschildklieren worden genoemd. De bijschildklieren zijn vier kleine klieren in de hals, bij de schildklier, die het bijschildklierhormoon (PTH) produceren.

Parareg wordt gebruikt:

- voor het behandelen van secundaire hyperparathyroïdie bij patiënten met nierziekte op dialyse.
- voor het verlagen van hoge calciumspiegels in het bloed (hypercalciëmie) bij patiënten met kanker van de bijschildklier.
- voor het verlagen van hoge calciumspiegels in het bloed (hypercalciëmie) bij patiënten met primaire hyperparathyroïdie die na verwijdering van de bijschildklieren nog steeds hoge calciumspiegels hebben of waarbij verwijdering van de bijschildklier niet mogelijk is.

Bij primaire en secundaire hyperparathyroïdie wordt teveel PTH geproduceerd door de bijschildklieren. Dit kan calciumverlies in de botten veroorzaken, wat kan leiden tot botpijn en breuken, problemen met hart en bloedvaten, nierstenen, psychische aandoeningen en coma.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U PARAREG INNEEMT

Neem Parareg niet in:

- Neem Parareg **NIET** in als u **allergisch** (overgevoelig) bent voor cinacalcet of voor één van de andere bestanddelen van Parareg.

Wees extra voorzichtig met Parareg:

Vertel uw arts, voordat u start met het nemen van Parareg, 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.**

Vertel uw arts, tijdens behandeling met Parareg

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

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Informeer uw arts wanneer u de volgende geneesmiddelen gebruikt.

Deze kunnen de werking van Parareg beïnvloeden:

- geneesmiddelen voor behandeling van **huid- en schimmelinfecties** (ketoconazol, itraconazol en voriconazol);
- antibiotica voor behandeling van **bacteriële infecties** (telithromycine en rifampicine);
- geneesmiddelen voor behandeling van **HIV infectie** en AIDS (ritonavir).

Parareg kan de werking van het volgende beïnvloeden:

- geneesmiddelen voor behandeling van **depressie** (amitriptyline, desipramine, nortriptyline, clomipramine en fluvoxamine);
- geneesmiddelen voor behandeling van **hartritmestoornissen** (flecainide en propafenon);
- geneesmiddelen voor behandeling van **hoge bloeddruk** (metoprolol indien gebruikt bij hartfalen);
- antibiotica voor behandeling van **bacteriële infecties** (ciprofloxacin).

Inname van Parareg met voedsel en drank

Parareg dient tijdens of kort na de maaltijd ingenomen te worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel uw arts altijd als u zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden. Parareg is niet getest bij zwangere vrouwen. In het geval van een zwangerschap kan uw arts besluiten de behandeling aan te passen omdat Parareg schade kan toebrengen aan de foetus.

Het is niet bekend of Parareg wordt uitgescheiden in moedermelk. Uw arts zal met u overleggen of u kunt stoppen met het geven van borstvoeding of met de behandeling met Parareg.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Parareg zou geen invloed hebben op uw vermogen om auto te rijden en machines te bedienen. Echter, geadviseerd wordt om hiermee te wachten totdat u weet hoe u zich voelt nadat u Parareg heeft ingenomen.

Als u sommige suikers slecht of niet verdraagt

Wanneer uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers slecht of niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

3. HOE WORDT PARAREG INGENOMEN

Kinderen onder de 18 jaar mogen Parareg niet nemen.

Volg bij het innemen van Parareg nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. Uw arts zal u vertellen hoeveel Parareg u moet innemen.

Parareg moet tijdens of kort na de maaltijd oraal worden ingenomen. De tabletten moeten heel worden ingenomen en mogen niet gedeeld worden.

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

Wat u moet doen als u wordt behandeld voor secundaire hyperparathyroïdie

De gebruikelijke startdosis voor Parareg is 30 mg (één tablet) eenmaal daags.

Wat u moet doen als u wordt behandeld voor bij schildklierkanker of primaire hyperparathyroïdie

De gebruikelijke startdosis voor Parareg is 30 mg (één tablet) tweemaal daags.

Wat u moet doen wanneer u meer van Parareg heeft ingenomen dan u zou mogen

Wanneer u meer Parareg heeft ingenomen dan u zou mogen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Wat u moet doen als u bent vergeten Parareg in te nemen

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

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

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Parareg bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 personen die Parareg innemen):

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

Vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 100 personen die Parareg innemen):

- duizeligheid
- verdoofd gevoel of tintelingen (paresthesie)
- gebrek aan eetlust (anorexia)

- spierpijn (myalgie)
- gevoel van zwakte (asthenie)
- huiduitslag
- verlaagde testosteronspiegel

Soms voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 1 op de 1000 personen die Parareg innemen):

- convulsies
- indigestie (dyspepsie)
- diarree
- allergische reactie (overgevoeligheid)

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vertel het onmiddellijk aan uw dokter als u een verdoofd gevoel of tinteling rond de mond, spierpijn of kramp en toevallen ervaart. Dit kunnen tekenen zijn dat uw calciumspiegel te laag is (hypocalciëmie).

Bij een zeer beperkt aantal patiënten met hartfalen verergerde het hartfalen na inname van cinacalcet. Lage bloeddruk (hypotensie) werd ook waargenomen bij een zeer beperkt aantal van deze patiënten. Gezien het kleine aantal gevallen dat is opgetreden, is het niet bekend of deze te wijten zijn aan Parareg of niet.

5. HOE BEWAART U PARAREG

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

Gebruik Parareg niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de doordrukstrip na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

(of) Gebruik Parareg niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de fles.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Parareg

Het werkzame bestanddeel is cinacalcet. Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg, 60 mg of 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

De andere bestanddelen zijn:

- Gepregelatineerd maïszetmeel
- Microkristallijne cellulose
- Povidon
- Crospovidon
- Magnesiumstearaat
- Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

De tabletten zijn omhuld met:

- CarnaubawasOpadry groen (bevat lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide (E 171), glyceroltriacetaat, FD&C Blue (E 132), ijzeroxidegeel (E 172))
- Opadry transparant (bevat hypromellose, macrogol)

De drukinkt bevat: schellakglazuur, ijzeroxidezwart (E 172).

Hoe ziet Parareg er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Parareg is een licht-groene filmomhulde tablet. Ze hebben een ovale vorm en hebben als opdruk “30”, “60” of “90” aan de ene zijde en “Amgen” aan de andere zijde.

Parareg is beschikbaar in blisters met 30 mg, 60 mg of 90 mg filmomhulde tabletten. Elk blisterpak bevat 14, 28 of 84 tabletten in een doos.

Parareg is beschikbaar in flessen met 30 mg, 60 mg of 90 mg filmomhulde tabletten in een doos. Elke fles bevat 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Fabrikant

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

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