

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CALCEDEM 30 mg filmomhulde tabletten
CALCEDEM 60 mg filmomhulde tabletten
CALCEDEM 90 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Groene ovale biconvexe filmomhulde tablet (ongeveer 4.5 x 7 mm), met de opdruk "C9CC" aan de ene kant en "30" aan de andere kant

Groene ovale biconvexe filmomhulde tablet (ongeveer 5.5 x 9 mm), met de opdruk "C9CC" aan de ene kant en "60" aan de andere kant

Groene ovale biconvexe filmomhulde tablet (ongeveer 6.5 x 10.5 mm), met de opdruk "C9CC" aan de ene kant en "90" aan de andere kant

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

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

CALCEDEM kan zo nodig worden gebruikt als onderdeel van een therapeutisch regime, met fosfaatbinders en/of vitamine-D-sterolen (zie rubriek 5.1).

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie bij volwassenen

Reductie van hypercalciëmie bij volwassen patiënten met:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

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

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

Dosisaanpassingen gebaseerd op serumcalciumconcentraties

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

De dosering kan worden verhoogd om het gewenste iPTH-streefbereik te behalen. De dosering dient sequentieel te worden verhoogd met beschikbare dosisintervallen (zie tabel 1) en niet vaker dan om de 4

weken. De dosering kan worden verhoogd tot een maximale dosering van 2,5 mg/kg/dag, zonder de totale dagelijkse dosering van 180 mg te overschrijden.

Tabel 1: Cinacalcet dagelijkse dosis voor pediatrische patiënten

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

Dosisaanpassingen gebaseerd op PTH-concentraties

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

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

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

Dosisaanpassing gebaseerd op serumcalciumconcentraties

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

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

Tabel 2: Dosisaanpassing bij pediatrische patiënten > 3 tot < 18 jaar oud

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

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

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

Van etelcalcetide overgaan op Cinacalcet

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

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

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

Pediatrische patiënten

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

Leverfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gekauwd, geplet of gebroken.

Aanbevolen wordt Cinacalcet in te nemen met voedsel of kort na een maaltijd, daar onderzoeken hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van cinacalcet bij inname met voedsel verhoogd is (zie rubriek 5.2).

Cinacalcet is ook beschikbaar als granulaat voor pediatrisch gebruik. Kinderen die een lagere dosis nodig hebben dan 30 mg of die niet in staat zijn de tabletten door te slikken, dienen cinacalcet granulaat te krijgen.

4.3 Contra-indicaties

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

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.2 en 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serumcalciumconcentratie

Levensbedreigende voorvallen en gevallen met fatale afloop geassocieerd met hypocalciëmie zijn gerapporteerd bij volwassen en pediatriese patiënten die met Cinacalcet werden behandeld. Symptomen van hypocalciëmie zijn onder meer paresthesieën, myalgieën, kramp, tetanie en convulsies. Daling van de

serumcalciumconcentratie kan ook het QT-interval verlengen, mogelijk resulterend in ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie. Gevallen van QT-verlenging en ventriculaire aritmie zijn gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met cinacalcet (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met andere risicofactoren voor QT-verlenging zoals patiënten bekend met aangeboren lange QT-syndroom of bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze QT-verlenging veroorzaken.

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

Volwassenen

Behandeling met Cinacalcet mag niet gestart worden bij patiënten met een voor albumine gecorrigeerde serumcalciumconcentratie die lager is dan de ondergrens van het normale bereik.

Bij patiënten met chronische nierschade die dialyse ondergingen en Cinacalcet kregen toegediend, had ongeveer 30% van de patiënten tenminste één serumcalciumwaarde die lager was dan 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L).

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

Patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan

Cinacalcet is niet geïndiceerd voor patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat volwassen patiënten met chronische nierschade 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 chronische nierschade die dialyse ondergaan en met cinacalcet behandeld worden, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline calcium-waarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

Convulsies

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

Hypotensie en/of verergering van hartfalen

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

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

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

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

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-assay. Wanneer bij met Cinacalcet behandelde patiënten de PTH-concentraties dalen tot onder het aanbevolen streefbereik, dient de dosering Cinacalcet en/of vitamine-D-sterolen te worden verlaagd of de therapie te worden gestaakt.

Testosteronconcentraties

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

Leverfunctiestoornis

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen

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

Effect van andere geneesmiddelen op cinacalcet

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

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

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

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

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

Effect van cinacalcet op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Secundaire hyperparathyreoïdie, parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

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

Tabel met bijwerkingen

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

Incidentie van bijwerkingen in gecontroleerde klinische onderzoeken en postmarketingervaring:

Stelsel/orgaanklasse volgens MedDRA	Incidentie bij proefpersonen	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak *	Overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexia Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Convulsies † Duizeligheid Paresthesie Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Niet bekend *	Verergering van hartfalen † QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie †
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen Dyspneu Hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken
	Vaak	Dyspepsie Diarree Buikpijn Pijn in de bovenbuik Obstipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie Spierspasmen Pijn in de rug
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Hypocalciëmie † Hyperkaliëmie Verlaagde testosteronconcentraties †

†zie rubriek 4.4

*zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties

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

Hypotensie en/of verergering van hartfalen

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

QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie

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

Pediatrische patiënten

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volvassenen

Drie 6 maanden durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn uitgevoerd bij ESRD-patiënten met ongecontroleerde secundaire HPT die dialyse ondergingen (n = 1.136). Demografische en baseline kenmerken waren representatief voor de populatie dialysepatiënten met secundaire HPT. Gemiddelde baseline iPTH-concentraties in de 3 onderzoeken waren respectievelijk 733 en 683 pg/mL (77,8 en 72,4 pmol/L) voor de cinacalcet- en placebogroepen. Bij aanvang van de studie ontving 66% van de patiënten vitamine-D-sterolen en > 90% ontving fosfaatbinders.

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

gecorrigeerde totale serumcalciumconcentraties bij baseline waren 9,9 (0,5) mg/dL in de cinacalcetgroep en 9,9 (0,6) mg/dL in de placebogroep. De gemiddelde maximale dagelijkse dosis cinacalcet was 1,0 mg/kg/dag.

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

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

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

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

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

Het distributievolume is groot (ongeveer 1.000 liter), wat op uitgebreide distributie duidt. Cinacalcet wordt voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwitten; de distributie in erythrocyten is minimaal.

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

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

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

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet merkbaar bij milde leverfunctiestoornis. In vergelijking met personen met een normale leverfunctie was de gemiddelde AUC van cinacalcet bij proefpersonen met matige functiestoornis ongeveer 2 keer zo hoog en bij proefpersonen met ernstige functiestoornis ongeveer 4 keer zo hoog. De gemiddelde halfwaardetijd van cinacalcet is bij patiënten

met matige en ernstige leverfunctiestoornis verlengd met 33% respectievelijk 70%. Eiwitbinding van cinacalcet wordt niet beïnvloed door een leverfunctiestoornis. Aangezien de dosering voor elke patiënt wordt getitreerd op basis van veiligheids- en werkzaamheidsparameters, is geen extra doseringsaanpassing noodzakelijk voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Microkristallijne cellulose (E460)
Povidon (K-29/32)
Crospovidon (Type A en B)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaandioxide (E 171)
Macrogol (L 4000)
Talk (E553b)
Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)
Ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/Al transparante blisterverpakking. Verpakkingsgrootten van 14, 28 of 84 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
21 km National Road Athens-Larnia
145 68 Krioneri, Attiki
Griekenland

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

CALCEDEM 30 mg filmomhulde tabletten: RVG 122944
CALCEDEM 60 mg filmomhulde tabletten: RVG 122945

CALCEDEM 90 mg filmomhulde tabletten: RVG 122946

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2018

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 2 november 2023