



# AMGEN

München, 25.03.2013

## Mimpara® (Cinacalcet)

### **Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich eines tödlich verlaufenden Falles einer schweren Hypokalzämie in einer klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen.**

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

mit diesem Schreiben wollen wir Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes informieren:

#### Zusammenfassung des Sachverhaltes:

- **In einer klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen trat bei einem Patienten, der Cinacalcet (Mimpara) erhielt, eine schwere Hypokalzämie mit tödlichem Verlauf auf.**
- **Mimpara ist zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.**
- **Verordner werden daran erinnert, dass Patienten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie überwacht werden müssen, da Cinacalcet die Serumkalziumspiegel senkt.**

#### Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken und Empfehlungen:

Ein tödlich verlaufender Fall einer schweren Hypokalzämie trat bei einem Patienten in einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen auf. Amgen hat daher in allen klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen die Cinacalcet-Anwendung, Patientenselektion und Rekrutierung ausgesetzt und untersucht diesen Fall, um festzustellen, ob zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind.

Mimpara ist nur für Erwachsene zugelassen. Die Fachinformation warnt hinsichtlich des Risikos von Hypokalzämie im Zusammenhang mit Cinacalcet, daher müssen Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie sorgfältig kontrolliert werden. Bitte entnehmen Sie der beiliegenden Fachinformation weitere Hinweise zur Handhabung von Hypokalzämie bei Patienten, die mit Cinacalcet behandelt werden.

## Weitere Informationen

Mimpara ist zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (s-HPT) bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zugelassen. Mimpara kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann.

Mimpara ist ebenfalls indiziert zur Verminderung von Hyperkalzämie bei Patienten mit:

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

Zusätzliche Informationen zu Cinacalcet finden Sie auf der Homepage der EMA: <http://www.ema.europa.eu>.

## Bitte senden Sie Ihre Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an:

AMGEN GmbH  
Abteilung für Arzneimittelsicherheit  
Hanauer Straße 1  
80922 München  
  
Fax: 0800-26436-51  
Tel.: 0800-26436-58  
eMail: [eudemicalsafety@amgen.com](mailto:eudemicalsafety@amgen.com)

Alternativ können Verdachtsfälle auch an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (elektronisch über das Internet: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Pharmakovigilanz – Formulare oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax: 0228/207-5207) oder an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Tel.: 030/400 456 500, Fax: 030/400 456 555, eMail: [phv@akdae.de](mailto:phv@akdae.de)) berichtet werden.

Sollten Sie Fragen haben oder **weitere Informationen bezüglich der Unbedenklichkeit des Produkts** benötigen, wenden Sie sich bitte unter obiger Adresse an die Abteilung für Medizinische Information der AMGEN GmbH oder telefonisch an **Tel. 0800-26436-44**.

Mit freundlichen Grüßen  
AMGEN GmbH



Dr. Achim Rieth  
Kommissarischer Medizinischer Direktor



Karin Gabriel  
Leiterin Arzneimittelsicherheit

Anlage:  
Mimpara Fachinformation (Stand Januar 2013)

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).  
Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).  
Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 30 mg Tablette enthält 2,74 mg Laktose.  
Jede 60 mg Tablette enthält 5,47 mg Laktose.  
Jede 90 mg Tablette enthält 8,21 mg Laktose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Hellgrüne, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „AMG“ auf der einen und „30“ auf der anderen Seite.

Hellgrüne, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „AMG“ auf der einen und „60“ auf der anderen Seite.

Hellgrüne, ovale Filmtablette mit dem Aufdruck „AMG“ auf der einen und „90“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

Verminderung von Hyperkalzämie bei Patienten mit:

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene ist 30 mg einmal täglich. Um einen Zielwert des Parathormons (PTH) bei Dialysepatienten zwischen 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l), gemessen mit dem intakt-PTH (iPTH)-Assay, zu erreichen, sollte die Dosis von Mimpara alle 2 bis 4 Wochen titriert werden bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich. Die PTH-Spiegel soll-

ten frühestens 12 Stunden nach der Gabe von Mimpara gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden.

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

Während der Dosistitration müssen die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden, nach Beginn der Therapie oder nach Dosisanpassung von Mimpara muss die Kontrolle innerhalb einer Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr einmal monatlich gemessen werden. Wenn der Serumcalciumspiegel unter den Normwert fällt, müssen geeignete Maßnahmen, einschließlich einer Anpassung der Begleittherapie, ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Mimpara ist nicht indiziert für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

Der Serumcalciumspiegel muss innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Therapie oder nach Dosisanpassung von Mimpara gemessen werden. Wenn die Erhaltungsdosis eingestellt ist, muss der Serumcalciumspiegel alle 2 bis 3 Monate gemessen werden. Nach Titration bis zur maximalen Dosis von Mimpara muss die Serumcalciumkonzentration in regelmäßigen Abständen gemessen werden. Wenn eine klinisch relevante Senkung der Serumcalciumkonzentration nicht (mehr) erzielt werden kann, muss ein Abbruch der Therapie mit Mimpara in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Mimpara ist nicht indiziert für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Mimpara muss mit Vorsicht bei

Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden. Eine sorgfältige klinische Überwachung während der Doseinstellung und der weiteren Behandlung ist notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung. Es wird empfohlen, Mimpara mit oder kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen, da in Studien eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Cinacalcet bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme gezeigt wurde (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten müssen ungeteilt eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden bei 1,4% der mit Mimpara behandelten Patienten und bei 0,7% der mit Placebo behandelten Patienten Krampfanfälle beobachtet. Die Gründe für Unterschiede im Auftreten berichteter Krampfanfälle sind nicht klar. Durch eine signifikante Reduktion der Serumcalciumspiegel ist jedoch die Schwelle für die Auslösung von Krampfanfällen gesenkt.

Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Markteinführung wurde von vereinzelt, idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet. Möglicherweise wurde dies durch die Verminderung der Serumcalciumspiegel hervorgerufen, so dass ein kausaler Zusammenhang mit Cinacalcet nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte. Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten, dass Hypotonie bei 7% der mit Cinacalcet behandelten Patienten und 12% der mit Placebo behandelten Patienten auftrat und Herzinsuffizienz bei 2% der mit Cinacalcet oder Placebo behandelten Patienten auftrat.

Serumcalcium

Bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der Untergrenze des Normalbereiches sollte eine Behandlung mit Mimpara nicht begonnen werden. Als mögliche Symptome einer Hypokalzämie können Parästhesien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Tetanie und Krampfanfälle auftreten. Eine Abnahme des Serumcalciums kann auch das QT-Intervall verlängern und möglicherweise ventrikuläre Arrhythmien verursachen. Fälle von QT-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien wurden bei Patienten berichtet, die mit Cinacalcet behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit sonstigen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, wie Patienten mit bekanntem kongenitalem Long-QT-Syndrom oder Patienten, die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine QT-Verlängerung verursachen.

Da Cinacalcet die Serumcalciumspiegel senkt, müssen Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie sorgfältig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit begleitender Dialysebehandlung, die mit Mimpara behandelt wurden, lagen 40% der Serumcalciumwerte unterhalb von 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Bei Auftreten einer Hypokalzämie können calciumhaltige Phosphatbinder oder Vitamin D angewendet und/oder die Calciumkonzentration im Dialysat angepasst werden, um den Calciumspiegel anzuheben. Bei einer länger andauernden Hypokalzämie muss die Mimpara-Dosis reduziert oder die Anwendung von Mimpara abgebrochen werden.

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

#### Allgemein

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

#### Testosteronspiegel

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

#### Leberfunktionsstörung

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

#### Laktose

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalcet

Cinacalcet wird teilweise durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Gleichzeitige Anwendung von 200 mg Ketoconazol zweimal täglich, einem starken Hemmstoff von CYP3A4, resultierte in einer ungefähr 2-fachen Erhöhung der Cinacalcet-Spiegel. Eine Dosisanpassung von Mimpara kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Mimpara einnimmt, eine Therapie mit einem starken Hemmstoff (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Telithromycin, Voriconazol, Ritonavir) oder einem Induktor dieses Enzyms (z. B. Rifampicin) beginnt oder beendet (siehe Abschnitt 4.4).

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

**Calciumcarbonat:** Die gleichzeitige Anwendung von Calciumcarbonat (1500 mg Einmalgabe) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

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

**Pantoprazol:** Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1 × täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

#### Wirkung von Cinacalcet auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die durch das Enzym P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert werden: Cinacalcet ist ein starker Hemmstoff von CYP2D6. Daher sind eventuell Dosisanpassungen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel notwendig, falls Mimpara zusammen mit anderen individuell titrierten Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol, Desipramin, Nortriptylin, Clomipramin) (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bestimmte unerwünschte Wirkungen können jedoch möglicherweise die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Daten aus kontrollierten Studien schlossen 656 Patienten ein, welche bis zu 6 Monate Mimpara, und 470 Patienten, welche über den selben Zeitraum Placebo erhielten. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit und Erbrechen, welche bei 31% der mit Mimpara behandelten Patienten und bei 19% der mit Placebo

behandelten Patienten bzw. bei 27% der mit Mimpara behandelten Patienten und 15% der mit Placebo behandelten Patienten auftraten. Übelkeit und Erbrechen waren bei der Mehrzahl der Patienten vorübergehend und mild bis mäßig im Schweregrad. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen war hauptsächlich auf Übelkeit (1% bei Placebo; 5% bei Cinacalcet) und Erbrechen (<1% bei Placebo; 4% bei Cinacalcet) zurückzuführen.

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

**Erkrankungen des Immunsystems**

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Häufig: Anorexie

**Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Schwindel, Parästhesien  
Gelegentlich: Krampfanfälle

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen  
Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhö

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Rash

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Häufig: Myalgie

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie

**Untersuchungen**

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

**Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus**

Das Sicherheitsprofil von Mimpara in diesen Patientengruppen ist im Allgemeinen vergleichbar mit dem von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die häufigsten Nebenwirkungen in diesen Patientengruppen waren Übelkeit und Erbrechen. Krampfanfälle wurden gelegentlich berichtet.

**Erfahrungen mit Mimpara seit Markteinführung**

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden seit der Zulassung bei der Anwendung von Mimpara identifiziert; die Häufigkeiten können anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden:

- Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung wurde von vereinzelten, idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei mit Cinacalcet behandelten Patienten

mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet.

- Allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Urtikaria.
- QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

**4.9 Überdosierung**

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

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus

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

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

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

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Es wurden drei sechsmonatige, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, welche einen unkontrollierten s-HPT aufwiesen (n = 1136). Die demographischen und Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für die Dialysepatienten-Population mit s-HPT. Die mittleren iPTH-Ausgangswerte in den drei Studien lagen bei 733 und 683 pg/ml (77,8 und 72,4 pmol/l) für die Cinacalcet- bzw. die Placebogruppen. 66% der Patienten erhielten bei Studienstart Vitamin D und mehr als 90% erhielten Phosphatbinder. Signifikante Reduktionen bei iPTH, Serumcalcium-Phosphatprodukt (Ca x P), Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalcet behandelten Patientengruppe beobachtet, verglichen mit den Placebo-behandelten Patienten, welche die Standardtherapie erhielten. Die Resultate waren in den drei Studien konsistent. In den einzelnen Studien wurde der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit einem iPTH ≤250 pg/ml (≤26,5 pmol/l)) von 41%, 46% und 35% der Patienten erreicht, die Cina-

calcet erhielten, verglichen mit 4%, 7% und 6% der Patienten, die Placebo erhielten. Ungefähr 60% der mit Cinacalcet behandelten Patienten erreichten eine ≥30%ige Reduktion der iPTH-Spiegel und dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH-Spiegel konsistent. Die mittlere Verminderung der Ca x P-, Calcium- und Phosphatwerte lag bei 14%, 7% bzw. 8%.

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

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

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

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

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

18 der 29 Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom (62%) und 15 der 17 Patienten mit primärem HPT (88%) erreichten eine Reduktion der Serumcalciumwerte um  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

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

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist hoch (ca. 1000 Liter), was auf eine umfangreiche Verteilung hinweist. Cinacalcet wird zu ca. 97% an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich minimal in die roten Blutkörperchen.

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

### Biotransformation

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

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

### Elimination

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

### Linearität/Nicht-Linearität

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

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bald nach Anwendung beginnt das PTH bis zu einem Nadir bei ungefähr 2 bis 6 Stunden nach Anwendung abzufallen, korrespon-

dierend mit  $C_{max}$  von Cinacalcet. Anschließend, wenn die Cinacalcet-Spiegel abzufallen beginnen, steigen die PTH-Spiegel bis 12 Stunden nach Anwendung. Die PTH-Ab-senkung bleibt anschließend ungefähr konstant bis zum Ende des einmal täglichen Dosierungs-Intervalls. In klinischen Studien mit Mimpara wurden PTH-Spiegel am Ende des Dosierungs-Intervalls gemessen.

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

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

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

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

**Pädiatrie:** Die Pharmakokinetik von Cinacalcet wurde bei 12 dialysepflichtigen, pädiatrischen Patienten (Alter: 6–17 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz nach einer oralen Einzeldosis von 15 mg untersucht. Die Mittelwerte für AUC und  $C_{max}$  (Bereich: 7,22 bis 77,2)  $ng \cdot Stunde/ml$  bzw. 7,26 (Bereich: 1,80 bis 17,4)  $ng/ml$  lagen bei ca. 30% der mittleren AUC und  $C_{max}$ -Werte (33,6 (Bereich: 4,75 bis 66,9)  $ng \cdot Stunde/ml$  bzw. 5,42 (Bereich: 1,41 bis 12,7)  $ng/ml$ ), die in einer einzelnen Studie bei gesunden erwachsenen Probanden nach einer einzelnen 30 mg Dosis beobachtet wurden. Aufgrund der begrenzten Daten bei pädiatrischen Patienten kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei einer gegebenen Cinacalcet-Dosis bei leichteren/jüngeren pädiatrischen Patienten im Vergleich zu schwereren/älteren pädiatrischen Patienten zu einer höheren Exposition kommt. Die Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten nach wiederholter Anwendung wurde nicht untersucht.

**Rauchen:** Die Clearance von Cinacalcet ist bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern, möglicherweise aufgrund der Induktion

eines CYP1A2-vermittelten Metabolismus. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein, wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt oder aufhört, da sich dadurch die Cinacalcet-Plasmaspiegel verändern können.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

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

Tablettenfilm

Karnaubawachs

Opadry II grün:

(Laktose-Monohydrat, Hypromellose, Titaniumdioxid (E 171), Glyceroltriacetat, Indigo-carmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172))

Opadry klar:

(Hypromellose, Macrogol)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Blister: 4 Jahre

Flasche: 4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Flaschen aus hartem Polyethylen (High Density Polyethylen = HDPE) mit einem Wat-testopfen und einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit einem Induktionssiegel, in einem Umkarton verpackt. Jede Flasche enthält 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/04/292/001 – 012

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
22. Oktober 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
23. September 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2013

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND**

Karton mit 28 Tabletten

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin