

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg Filmtabletten  
Cinacalcet Accordpharma 60 mg Filmtabletten  
Cinacalcet Accordpharma 90 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

### Cinacalcet Accordpharma 30 mg Filmtabletten

Hellgrüne, ovale, beidseitig gewölbte Filmtablette (etwa 9,65 mm lang und 6,00 mm breit) mit der Prägung „HB1“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

### Cinacalcet Accordpharma 60 mg Filmtabletten

Hellgrüne, ovale, beidseitig gewölbte Filmtablette (etwa 12,20 mm lang und 7,60 mm breit) mit der Prägung „HB2“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

### Cinacalcet Accordpharma 90 mg Filmtabletten

Hellgrüne, ovale, beidseitig gewölbte Filmtablette (etwa 14,00 mm lang und 8,70 mm breit) mit der Prägung „HB3“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

##### *Erwachsene*

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

##### *Kinder und Jugendliche*

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) bei dialysepflichtigen Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 3 Jahren und älter, deren sekundärer HPT mit einer Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

## Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen

Verminderung von Hyperkalzämie bei erwachsenen Patienten mit:

- Nebenschilddrüsenkarzinom.
- primärem 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**

#### **Dosierung**

##### 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 Cinacalcet alle 2 bis 4 Wochen titriert werden bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich. Die PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach der Gabe von Cinacalcet gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden.

Ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung von Cinacalcet muss der PTH-Spiegel gemessen werden. Während der Erhaltungsphase muss das PTH ungefähr alle ein bis drei Monate kontrolliert werden. Zur Messung der PTH-Spiegel kann entweder das Intakt-PTH (iPTH) oder das Bio-Intakt-PTH (biPTH) verwendet werden. Die Behandlung mit Cinacalcet verändert das Verhältnis zwischen iPTH und biPTH nicht.

###### *Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln*

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Cinacalcet bestimmt und überwacht werden und es sollte an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von den durch Ihr örtliches Labor angewendeten Methoden kann der Normbereich des Calciumspiegels variieren.

Während der Dosistitration sollten die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden. Nach Beginn der Therapie oder nach Dosisanpassung von Cinacalcet muss die Kontrolle innerhalb von 1 Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr monatlich gemessen werden. Für den Fall, dass die korrigierten Serumcalciumspiegel unter 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) fallen und/oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, wird das folgende Vorgehen empfohlen:

<b>Korrigierte Serumcalciumwerte oder klinische Symptome einer Hypokalzämie</b>	<b>Empfehlungen</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) und > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei Auftreten klinischer Symptome einer Hypokalzämie	Calciumhaltige Phosphatbinder, Vitamin D und/oder Anpassung der Calciumkonzentration im Dialysat können nach klinischem Ermessen zur Erhöhung des Serumcalciums angewendet werden.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) und > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei anhaltenden Symptomen einer Hypokalzämie trotz Versuchen, das Serumcalcium zu erhöhen	Cinacalcet-Dosis verringern oder aussetzen.

<b>Korrigierte Serumcalciumwerte oder klinische Symptome einer Hypokalzämie</b>	<b>Empfehlungen</b>
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei anhaltenden Symptomen einer Hypokalzämie und wenn Vitamin D nicht erhöht werden kann	Anwendung von Cinacalcet aussetzen, bis die Serumcalciumwerte 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) erreichen und/oder Symptome einer Hypokalzämie abgeklungen sind. Die Behandlung sollte mit der nächstniedrigen Dosis von Cinacalcet wiederaufgenommen werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Cinacalcet im oberen Bereich des altersspezifischen Referenzintervalls oder darüber liegen und es sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig von den durch Ihr örtliches Labor angewendeten Methoden sowie dem Alter des Kindes/Patienten variiert der Normbereich des Calciumspiegels.

Die empfohlene Anfangsdosis für Kinder im Alter von ≥ 3 Jahren bis < 18 Jahren ist ≤ 0,20 mg/kg einmal täglich basierend auf dem Trockengewicht des Patienten (siehe Tabelle 1).

Die Dosis kann erhöht werden, um einen gewünschten iPTH-Zielbereich zu erreichen. Die Dosis sollte entsprechend den verfügbaren Dosisstufen (siehe Tabelle 1) sequenziell nicht öfter als alle 4 Wochen erhöht werden. Die Dosis kann bis zu einer maximalen Dosis von 2,5 mg/kg/Tag erhöht werden, darf aber eine tägliche Gesamtdosis von 180 mg nicht überschreiten.

**Tabelle 1: Tägliche Cinacalcet-Dosis bei Kindern und Jugendlichen**

<b>Trockengewicht des Patienten (kg)</b>	<b>Anfangsdosis (mg)</b>	<b>Verfügbare sequenzielle Dosisstufen (mg)</b>
10 bis < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 und 15
≥ 12,5 bis < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 und 30
≥ 25 bis < 36	5	5; 10; 15; 30 und 60
≥ 36 bis < 50		5; 10; 15; 30; 60 und 90
≥ 50 bis < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 und 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 und 180

Cinacalcet Accordpharma ist nur als Filmtablette erhältlich. Cinacalcet Accordpharma kann daher nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die weniger als die volle 30-mg-Dosis benötigen. Wenn eine andere Dosis erforderlich ist, sollten andere Cinacalcet-Präparate verwendet werden, mit denen eine solche Dosierung möglich ist.

#### *Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln*

PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach Einnahme von Cinacalcet bestimmt werden, und iPTH sollte 1 bis 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Cinacalcet oder Dosisanpassung von Cinacalcet gemessen werden.

Die Dosis sollte entsprechend des iPTH, wie untenstehend aufgeführt, angepasst werden:

- Wenn iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) und ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l) ist, Cinacalcet-Dosis auf die nächstniedrige Dosis senken.
- Wenn iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Behandlung mit Cinacalcet unterbrechen und Cinacalcet mit der nächstniedrigen Dosis wiederaufnehmen, sobald der iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ist. Wenn die Behandlung mit Cinacalcet für mehr als 14 Tage unterbrochen wurde, Wiederaufnahme mit der empfohlenen Anfangsdosis.

#### *Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln*

Serumcalcium sollte innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Behandlung mit Cinacalcet oder Dosisanpassung von Cinacalcet bestimmt werden.

Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, wird eine wöchentliche Bestimmung des Serumcalciums empfohlen. Serumcalciumspiegel bei Kindern und Jugendlichen sollten innerhalb des Normbereichs gehalten werden. Wenn die Serumcalciumspiegel unter den Normbereich sinken oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, sollten angemessene Schritte zur Dosisanpassung entsprechend untenstehender Tabelle 2 vorgenommen werden:

**Tabelle 2: Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahren**

<b>Korrigierter Serumcalciumwert oder klinische Symptome einer Hypokalzämie</b>	<b>Dosierungsempfehlungen</b>
Korrigiertes Serumcalcium ist an oder unter der altersspezifischen unteren Grenze des Normbereichs <u>oder</u> wenn Symptome einer Hypokalzämie auftreten, unabhängig vom Calciumwert.	Behandlung mit Cinacalcet aussetzen*  Anwendung von Calciumergänzung, calciumhaltigen Phosphatbindern und/oder Vitamin D, wie klinisch angezeigt.
Korrigiertes Gesamt-Serumcalcium ist über der altersspezifischen unteren Grenze des Normbereichs, <u>und</u>  Symptome einer Hypokalzämie sind abgeklungen.	Wiederaufnahme mit der nächstniedrigen Dosis. Wenn die Behandlung mit Cinacalcet für mehr als 14 Tage unterbrochen wurde, Wiederaufnahme mit der empfohlenen Anfangsdosis.  Wenn der Patient vor der Unterbrechung die niedrigste Dosis erhalten hat (1 mg/Tag), Wiederaufnahme mit derselben Dosis (1 mg/Tag).

\*Wenn die Anwendung unterbrochen wurde, sollte das korrigierte Serumcalcium innerhalb von 5 bis 7 Tagen bestimmt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cinacalcet bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren in der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus ist nicht erwiesen. Es liegen unzureichende Daten vor.

#### Wechsel von Etelcalcetid zu Cinacalcet Accordpharma

Der Wechsel von Etelcalcetid zu Cinacalcet Accordpharma sowie die angemessene Auswaschzeit wurden nicht bei Patienten untersucht. Bei Patienten, welche Etelcalcetid abgesetzt haben, sollte die Behandlung mit Cinacalcet Accordpharma nicht begonnen werden, bis nicht mindestens drei aufeinanderfolgende Hämodialysebehandlungen durchgeführt wurden, wobei zu diesem Zeitpunkt Serumcalcium bestimmt werden sollte. Vor dem Behandlungsbeginn mit Cinacalcet Accordpharma ist sicherzustellen, dass die Serumcalciumspiegel im Normbereich liegen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

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

Die empfohlene Anfangsdosis von Cinacalcet für Erwachsene ist 30 mg zweimal täglich. Die Dosis von Cinacalcet 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 Normbereichs oder darunter zu senken. Die Maximaldosis, die in klinischen Studien angewendet wurde, war 90 mg viermal täglich.

Das Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Therapie mit Cinacalcet oder nach Dosisanpassung von Cinacalcet gemessen werden. Wenn die Erhaltungsdosis eingestellt ist, muss der Serumcalciumspiegel alle 2 bis 3 Monate gemessen werden. Nach Titration bis zur maximalen Dosis von Cinacalcet muss das Serumcalcium in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Wenn eine klinisch relevante Senkung des Serumcalciums nicht erhalten werden kann, muss ein Abbruch der Therapie mit Cinacalcet in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cinacalcet bei Kindern in der Behandlung des Nebenschilddrüsenkarzinoms und des primären Hyperparathyreoidismus ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Leberfunktionsstörung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Cinacalcet muss mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden, und die Behandlung sollte während der Doseinstellung und der weiteren Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung.

Die Tabletten sollten im Ganzen eingenommen werden und nicht gekaut, zerstoßen oder geteilt werden.

Es wird empfohlen, Cinacalcet 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).

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Hypokalzämie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

### Serumcalcium

Im Zusammenhang mit Hypokalzämie wurden lebensbedrohliche Ereignisse und tödliche Folgen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet, die mit Cinacalcet behandelt wurden. Als 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 infolge von Hypokalzämie 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 überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Behandlungsbeginn oder Dosisanpassung von Cinacalcet gemessen werden.

### *Erwachsene*

Eine Behandlung mit Cinacalcet sollte bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der Untergrenze des Normbereiches nicht begonnen werden.

Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit begleitender Dialysebehandlung, die mit Cinacalcet behandelt wurden, hatten etwa 30 % der Patienten mindestens einen Serumcalciumwert unter 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

## *Kinder und Jugendliche*

Die Behandlung des sekundären HPT mit Cinacalcet bei  $\geq 3$  Jahre alten Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz, die sich einer dauerhaften Dialysetherapie unterziehen, sollte nur dann eingeleitet werden, wenn deren sekundärer HPT mit der Standardtherapie nicht angemessen kontrolliert werden kann und das Serumcalcium im oberen Bereich des altersspezifischen Referenzintervalls oder darüber liegt.

Die Serumcalciumwerte sowie die Therapiecompliance des Patienten müssen während der Behandlung mit Cinacalcet engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Keine Einleitung der Behandlung mit Cinacalcet bzw. keine Erhöhung der Dosis, wenn vermutet wird, dass die Einhaltung der verschriebenen Therapie nicht gewährleistet ist.

Vor Einleitung der Behandlung und während der Behandlung mit Cinacalcet sind Risiken und Nutzen der Behandlung und die Fähigkeit des Patienten, den Empfehlungen zur Überwachung des Risikos einer Hypokalzämie und zum Umgang damit zu folgen, zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche und/oder ihre Betreuungspersonen sind über die Symptome einer Hypokalzämie und über die Wichtigkeit, sich an die Anweisungen zur Überwachung des Serumcalciums sowie zu Dosierung und Art der Anwendung zu halten, zu informieren.

### *Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz ist Cinacalcet nicht indiziert. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen Patienten, die mit Cinacalcet behandelt wurden, 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.

### Krampfanfälle

Bei Patienten, die mit Cinacalcet behandelt wurden, wurden Fälle von Krampfanfällen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Schwelle für das Auslösen von Krampfanfällen ist durch signifikante Reduktionen der Serumcalciumspiegel gesenkt. Daher sollten die Serumcalciumspiegel bei Patienten, die Cinacalcet erhalten, engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen.

### Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion wurde von Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz berichtet, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit Cinacalcet nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte und die möglicherweise durch die Verminderung der Serumcalciumspiegel hervorgerufen wurden (siehe Abschnitt 4.8).

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Cinacalcet sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die andere Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken. Der Serumcalciumspiegel ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Cinacalcet erhalten, sollten nicht mit Etelcalcetid behandelt werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einer schweren Hypokalzämie führen.

### Allgemein

Wenn die PTH-Spiegel dauerhaft unter dem etwa 1,5-Fachen der oberen Grenze des Normbereichs (gemessen mit dem iPTH-Assay) gehalten werden, kann sich eine adynamische Knochenerkrankung

entwickeln. Falls bei Patienten unter einer Therapie mit Cinacalcet die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielbereich absinken, muss die Dosis von Cinacalcet und/oder Vitamin D gesenkt oder die Therapie unterbrochen werden.

#### Testosteronspiegel

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

#### Leberfunktionsstörung

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

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

#### Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie den Calciumspiegel senken

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken, und Cinacalcet kann zu einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie führen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die Cinacalcet erhalten, sollte kein Etelcalcetid gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalcet

Cinacalcet wird teilweise durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Die 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 Cinacalcet kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Cinacalcet 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.

*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 (1.500 mg Einmalgabe) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

*Sevelamer*: Die gleichzeitige Anwendung von Sevelamer (2.400 mg 3-mal täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht.

*Pantoprazol*: Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1-mal 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 Cinacalcet 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).

*Desipramin:* Die 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).

*Dextromethorphan:* Mehrfachdosen von 50 mg Cinacalcet erhöhten die AUC von 30 mg Dextromethorphan (hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert) in schnellen CYP2D6-Metabolisierern um das 11-Fache.

*Warfarin:* Orale Mehrfachdosen von Cinacalcet hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin (gemessen anhand der Prothrombin-Zeit 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 deuten 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 jener Arzneimittel, 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

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Cinacalcet bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. In Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine embryonalen/fötalen Toxizitäten beobachtet, mit Ausnahme eines verminderten fötalen Gewichtes bei Ratten in Dosen, die mit einer maternalen Toxizität in Verbindung gebracht werden (siehe Abschnitt 5.3). Cinacalcet sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cinacalcet in die Muttermilch übergeht. Cinacalcet geht bei lactierenden Ratten in einem hohen Milch/Plasma-Verhältnis in die Muttermilch über. Nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Cinacalcet zu unterbrechen ist.

### Fertilität

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

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

Schwindel und Krampfanfälle, die einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben können, wurden von Patienten, die Cinacalcet eingenommen haben, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

##### Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Basierend auf verfügbaren Daten von Patienten, die in Placebo-kontrollierten Studien und einarmigen Studien Cinacalcet erhielten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen. 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 und Erbrechen zurückzuführen.

##### b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Placebo-kontrollierten Studien und einarmigen Studien zumindest möglicherweise als mit der Cinacalcet-Behandlung, basierend auf einem „best-evidence assessment“ der Kausalität, in Zusammenhang stehend betrachtet wurden, werden nachfolgend entsprechend folgender Konvention aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Häufigkeit von Nebenwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien und entsprechend den Erfahrungen nach Markteinführung:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig*	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Krampfanfälle <sup>†</sup> Schwindel Parästhesien Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt*	Verschlechterung der Herzinsuffizienz <sup>†</sup> QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie <sup>†</sup>
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Infektion der oberen Atemwege Dyspnoe Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen
	Häufig	Dyspepsie Diarrhö Bauchschmerzen Oberbauchschmerzen Obstipation

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie Muskelkrämpfe Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Hypokalzämie <sup>†</sup> Hyperkaliämie Verminderte Testosteronwerte <sup>†</sup>

<sup>†</sup>siehe Abschnitt 4.4

\*siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

#### c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sind nach Markteinführung von Cinacalcet beobachtet worden. Die Häufigkeit der einzelnen bevorzugten Bezeichnungen („preferred terms“), einschließlich Angioödem und Urtikaria, kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

##### *Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz*

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Markteinführung wurde von idiosynkratischen Fällen von Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei mit Cinacalcet behandelten Patienten mit einer beeinträchtigten kardialen Funktion berichtet. Die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

##### *QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie infolge einer Hypokalzämie*

QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie infolge einer Hypokalzämie sind nach Markteinführung von Cinacalcet beobachtet worden. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (siehe Abschnitt 4.4).

#### d) Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Cinacalcet für die Behandlung des sekundären HPT bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien und einer einarmigen Studie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Unter allen pädiatrischen Patienten, die Cinacalcet im Rahmen von klinischen Studien erhalten haben, hatten insgesamt 19 Patienten (24,1 %; 64,5 pro 100 Patientenjahre) mindestens ein unerwünschtes Ereignis von Hypokalzämie. Ein tödlicher Ausgang wurde bei einem Studienpatienten mit schwerer Hypokalzämie in einer pädiatrischen klinischen Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Cinacalcet sollte bei Kindern und Jugendlichen nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko rechtfertigt.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Dosiseinstellungen bis zu 300 mg einmal täglich wurden bei erwachsenen dialysepflichtigen Patienten ohne unerwünschten Ausgang angewendet. Eine Tagesdosis von 3,9 mg/kg wurde bei einem pädiatrischen dialysepflichtigen Patienten im Rahmen einer klinischen Studie angewendet mit nachfolgenden milden Bauchschmerzen, milder Übelkeit und mildem Erbrechen.

Die Überdosierung von Cinacalcet kann zu Hypokalzämie führen. Im Falle einer Überdosierung sollten 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, Nebenschilddrüsenhormonantagonisten.  
ATC-Code: H05BX01

#### Wirkmechanismus

Der Calcium-sensitive Rezeptor auf der Oberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüse ist der Schlüsselregulator für die Parathormon-Sekretion. Cinacalcet ist ein calcimimetisch wirksames Agens, welches die Parathormonspiegel direkt durch Erhöhung der Empfindlichkeit des Calcium-sensitiven Rezeptors gegenüber extrazellulärem 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 Fließgleichgewichts bleiben die Serumcalciumkonzentrationen über das gesamte Dosierungsintervall konstant.

#### Sekundärer Hyperparathyreoidismus

##### *Erwachsene*

Es wurden drei sechsmonatige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, die einen unkontrollierten sekundären HPT aufwiesen (n = 1.136). Die demographischen und die Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für die Dialysepatienten-Population mit sekundärem HPT. Die mittleren iPTH-Ausgangskonzentrationen 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, Calcium-Phosphat-Produkt (Ca x P) im Serum, Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalcet behandelten Patientengruppe im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten, welche die Standardtherapie erhielten, beobachtet. Die Resultate waren in den drei Studien konsistent. In den einzelnen Studien wurde der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit einem iPTH  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l)) von 41 %, 46 % und 35 % der Patienten erreicht, die Cinacalcet erhielten, verglichen mit 4 %, 7 % und 6 % der Patienten, die Placebo erhielten. Ungefähr 60 % der mit Cinacalcet behandelten Patienten erreichten eine  $\geq 30$  %ige Reduktion der iPTH-Spiegel. Dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH-Spiegel hinweg konsistent. Die mittlere Verminderung von Ca x P im Serum, Calcium bzw. Phosphat lag bei 14 %, 7 % bzw. 8 %.

Die Reduktionen von iPTH und Ca x P konnten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten aufrechterhalten werden. Cinacalcet senkte iPTH und Ca x P sowie Calcium- und Phosphatspiegel 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 Reduktionen der PTH-Spiegel waren 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 klinischen 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 reduziert wie bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus. Jedoch wurden Wirksamkeit, Sicherheit, optimale Dosis und Behandlungsziele nicht bei der Behandlung von Prä-dialysepatienten 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.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) war eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, welche Cinacalcet versus Placebo bezüglich der Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos und kardiovaskulärer Ereignisse bei 3.883 Dialysepatienten mit sekundärem HPT und chronischer Niereninsuffizienz evaluierte. Die Studie erreichte nicht ihr primäres Ziel, eine Reduktion des Risikos der Gesamtmortalität oder von kardiovaskulären Ereignissen einschließlich Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina, Herzversagen oder eines peripheren vaskulären Ereignisses nachzuweisen (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02;  $p = 0,112$ ). In einer Sekundäranalyse betrug die Hazard Ratio für den primären zusammengesetzten Endpunkt 0,88 (95 % KI: 0,79; 0,97) nach Bereinigung entsprechend den Ausgangscharakteristika.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cinacalcet für die Behandlung des sekundären HPT bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz wurden in zwei randomisierten kontrollierten Studien und einer einarmigen Studie untersucht.

Studie 1 war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, in der 43 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren randomisiert wurden, um entweder Cinacalcet ( $n = 22$ ) oder Placebo ( $n = 21$ ) zu erhalten. Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen Dosistitutionsphase, gefolgt von einer 6-wöchigen Wirksamkeitsbewertungsphase (efficacy assessment phase; EAP) sowie einer 30-wöchigen offenen Verlängerung. Das mittlere Alter zu Studienbeginn lag bei 13 (Bereich 6 bis 18) Jahren. Die Mehrheit der Patienten (91 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein. Die mittlere (SD) iPTH-Konzentration zu Studienbeginn lag bei 757,1 (440,1) pg/ml in der Cinacalcetgruppe und bei 795,8 (537,9) pg/ml in der Placebogruppe. Die mittlere (SD) korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration lag zu Studienbeginn bei 9,9 (0,5) mg/dl in der Cinacalcetgruppe und bei 9,9 (0,6) mg/dl in der Placebogruppe. Die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalcet lag bei 1,0 mg/kg/Tag.

Der Anteil der Patienten, der den primären Endpunkt ( $\geq 30$  % Verringerung des mittleren Plasma-iPTH während der EAP seit Studienbeginn; Wochen 25 bis 30) erreicht hat, lag bei 55 % in der Cinacalcetgruppe und bei 19,0 % in der Placebogruppe ( $p = 0,02$ ). Die mittleren Serumcalciumwerte während der EAP lagen bei der Cinacalcetbehandlungsgruppe im Normbereich. Diese Studie wurde wegen eines Todesfalls aufgrund schwerer Hypokalzämie in der Cinacalcetgruppe vorzeitig abgebrochen (siehe Abschnitt 4.8).

Studie 2 war eine offene Studie, in der 55 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren (13 Jahre im Mittel) randomisiert wurden, um entweder Cinacalcet zusätzlich zur Standardtherapie (standard of care, SOC) (n = 27) oder SOC allein (n = 28) zu erhalten. Die Mehrheit der Patienten (75 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein. Die mittleren (SD) iPTH-Konzentrationen lagen zu Studienbeginn bei 946 (635) pg/ml in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 1.228 (732) pg/ml in der SOC-Gruppe. Die mittleren (SD) korrigierten Gesamt-Serumcalciumkonzentrationen lagen zu Studienbeginn bei 9,8 (0,6) mg/dl in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 9,8 (0,6) mg/dl in der SOC-Gruppe. 25 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalcet, und die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalcet lag bei 0,55 mg/kg/Tag. Die Studie erreichte nicht ihren primären Endpunkt ( $\geq 30\%$  Verringerung des mittleren Plasma-iPTH während der EAP seit Studienbeginn; Wochen 17 bis 20). Eine Verringerung des mittleren Plasma-iPTH um  $\geq 30\%$  wurde seit Studienbeginn während der EAP bei 22 % der Patienten in der Cinacalcet + SOC-Gruppe und bei 32 % der Patienten in der SOC-Gruppe erreicht.

Studie 3 war eine 26-wöchige, offene einarmige Studie zur Sicherheit bei Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 6 Jahren (mittleres Alter 3 Jahre). Patienten, die Begleitmedikation erhielten, die dafür bekannt ist, das korrigierte QT-Intervall zu verlängern, waren von der Studie ausgeschlossen. Das mittlere Trockengewicht lag bei Studienbeginn bei 12 kg. Die Anfangsdosis von Cinacalcet lag bei 0,20 mg/kg. Die Mehrheit der Patienten (89 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein.

17 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalcet, und 11 schlossen mindestens 12 Behandlungswochen ab. Keiner aus der Altersklasse 2-5 Jahre hatte korrigiertes Serumcalcium < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Die iPTH-Konzentrationen waren seit Studienbeginn bei 71 % (12 von 17) der Patienten in der Studie um  $\geq 30\%$  verringert.

### Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

In einer Studie erhielten 46 erwachsene Patienten (29 mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 17 mit primärem HPT und schwerer Hyperkalzämie, bei denen eine Parathyreoidektomie fehlgeschlagen oder kontraindiziert war) Cinacalcet für bis zu 3 Jahre (im Mittel 328 Tage für Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom und im Mittel 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  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom sank der mittlere Serumcalciumspiegel von 14,1 mg/dl auf 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l auf 3,1 mmol/l), während bei Patienten mit primärem HPT der Serumcalciumspiegel von 12,7 mg/dl auf 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l auf 2,6 mmol/l) sank. 18 der 29 Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom (62 %) und 15 der 17 Patienten mit primärem HPT (88 %) erreichten eine Reduktion der Serumcalciumwerte um  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 28 Wochen wurden 67 erwachsene Patienten mit primärem HPT eingeschlossen, welche die Kriterien für eine Parathyreoidektomie, basierend auf korrigiertem Gesamt-Serumcalcium [ $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l), aber  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)], erfüllten, bei denen jedoch keine Parathyreoidektomie durchführbar war. Cinacalcet wurde mit einer Anfangsdosis von 30 mg zweimal täglich angewendet und titriert, um die korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration im Normbereich zu halten. Ein signifikant höherer Prozentsatz von Cinacalcet-behandelten Patienten erreichte eine mittlere korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration von  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) und eine Abnahme um  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) vom Ausgangswert der mittleren korrigierten Gesamt-Serumcalciumkonzentration im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten (75,8 % versus 0 % bzw. 84,8 % versus 5,9 %).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Anwendung von Cinacalcet werden die maximalen Cinacalcet-Plasmakonzentrationen nach etwa 2 bis 6 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Cinacalcet wird im Studienvergleich bei nüchternen Patienten mit etwa 20-25 % angenommen. Die Einnahme von

Cinacalcet mit Nahrungsmitteln führt zu einer ungefähr 50-80 %igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cinacalcet. Die Cinacalcet-Plasmakonzentrationen steigen gleichermaßen unabhängig vom Fettgehalt einer Mahlzeit.

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

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist hoch (ca. 1.000 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 7 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 wurden 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, korrespondierend mit  $C_{max}$  von Cinacalcet. Anschließend, wenn die Cinacalcet-Spiegel abzufallen beginnen, steigen die PTH-Spiegel bis 12 Stunden nach Anwendung. Die PTH-Absenkung bleibt anschließend ungefähr konstant bis zum Ende des einmal täglichen Dosierungsintervalls. In klinischen Studien mit Cinacalcet wurden PTH-Spiegel am Ende des Dosierungsintervalls 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, mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz und bei Patienten unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse ist vergleichbar mit dem gesunder Probanden.

#### *Leberinsuffizienz*

Milde Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Cinacalcet nicht merklich. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion ist die durchschnittliche AUC von Cinacalcet bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung ungefähr zweimal höher und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ungefähr viermal höher. Die mittlere Halbwertszeit von Cinacalcet ist bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung um 33 % bzw. 70 % verlängert. Die Proteinbindung von Cinacalcet wird durch eine Störung der Leberfunktion nicht beeinflusst. Da die Dosen für jeden Patienten auf Basis von Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern titriert werden, ist keine zusätzliche Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Geschlecht*

Die Clearance von Cinacalcet kann bei Frauen niedriger sein als bei Männern. Da die Dosen für jeden Patienten titriert werden, ist keine zusätzliche Anpassung der Dosis nach Geschlecht erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Cinacalcet wurde bei pädiatrischen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 3 bis 17 Jahren untersucht. Nach einmal täglich angewendeten oralen Einzel- und Mehrfachdosen von Cinacalcet waren die Cinacalcet-Konzentrationen im Plasma ( $C_{\max}$  und AUC-Werte nach Normalisierung entsprechend Dosis und Gewicht) den bei erwachsenen Patienten beobachteten Werten ähnlich.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss der demographischen Charakteristika zu untersuchen. Diese Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss des Alters, des Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit, der Körperoberfläche und des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Cinacalcet.

#### *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 humantherapeutische Dosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (180 mg täglich). Die nicht-teratogene Dosis bei Ratten betrug das 4,4-Fache der maximalen Dosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, berechnet auf der Basis der AUC. Bei einer Exposition entsprechend dem bis zu 4-Fachen der durch eine humantherapeutische 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 erhielt, entsprechen ungefähr der Hälfte der obengenannten Werte).

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

Cinacalcet zeigte kein genotoxisches oder karzinogenes Potenzial. 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 infolge einer Hypokalzämie auftritt.

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

In Toxizitätsstudien wurde bei jungen Hunden Tremor infolge verringerten Serumcalciums, Übelkeit, verringertes Körpergewicht und Körpergewichtszunahme, verringerte Masse an roten Blutkörperchen, leichte Erniedrigung der Parameter in der Knochendichtemessung, reversible Erweiterung der Wachstumsfugen der langen Knochen sowie histologische lymphoide Veränderungen (beschränkt auf die Thoraxhöhle und zurückzuführen auf chronisches Erbrechen) beobachtet. Jede dieser Wirkungen wurde beobachtet bei einer systemischen Exposition (auf Basis der AUC), die der humantherapeutischen Exposition bei Patienten bei maximaler Dosis für sekundären HPT ungefähr äquivalent war.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Blisterpackung

36 Monate

#### Flasche

36 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

### Blisterpackung

Blisterpackung aus klarem PVC/Aluminium. Packungsgrößen mit 14, 28 oder 84 Tabletten und Einzeldosis-Blisterpackung mit 14 x 1, 28 x 1 oder 84 x 1 Tablette.

### Flasche

Flasche aus hartem Polyethylen (High Density Polyethylen = HDPE) mit einem kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen. Packungsgröße mit 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.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/001 – 30 mg Karton mit 14 Tabletten  
EU/1/20/1429/002 – 30 mg Karton mit 28 Tabletten  
EU/1/20/1429/003 – 30 mg Karton mit 84 Tabletten  
EU/1/20/1429/004 – 30 mg Flasche mit 30 Tabletten  
EU/1/20/1429/005 – 60 mg Karton mit 14 Tabletten  
EU/1/20/1429/006 – 60 mg Karton mit 28 Tabletten  
EU/1/20/1429/007 – 60 mg Karton mit 84 Tabletten  
EU/1/20/1429/008 – 60 mg Flasche mit 30 Tabletten  
EU/1/20/1429/009 – 90 mg Karton mit 14 Tabletten  
EU/1/20/1429/010 – 90 mg Karton mit 28 Tabletten  
EU/1/20/1429/011 – 90 mg Karton mit 84 Tabletten  
EU/1/20/1429/012 – 90 mg Flasche mit 30 Tabletten  
EU/1/20/1429/013 - 30 mg Karton mit 14 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/014 - 30 mg Karton mit 28 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/015 - 30 mg Karton mit 84 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/016 - 60 mg Karton mit 14 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/017 - 60 mg Karton mit 28 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/018- 60 mg Karton mit 84 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/019 - 90 mg Karton mit 14 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/020 - 90 mg Karton mit 28 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/021 - 90 mg Karton mit 84 x 1 Tablette

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. April 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040, Spanien

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Lutomierska 50, Pabianice,  
95-200, Polen

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSURs])**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



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

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

14 Filmtabletten

28 Filmtabletten

84 Filmtabletten

14 x 1 Filmtablette

28 x 1 Filmtablette

84 x 1 Filmtablette

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/001 – 30 mg Karton mit 14 Tabletten  
EU/1/20/1429/002 – 30 mg Karton mit 28 Tabletten  
EU/1/20/1429/003 – 30 mg Karton mit 84 Tabletten  
EU/1/20/1429/013 – 30 mg Karton mit 14 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/014 – 30 mg Karton mit 28 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/015 – 30 mg Karton mit 84 x 1 Tablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg Tabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalce Accordpharma 30 mg Filmtabletten  
Cinacalcehydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalce (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
30 Filmtabletten

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

14 Filmtabletten

28 Filmtabletten

84 Filmtabletten

14 x 1 Filmtablette

28 x 1 Filmtablette

84 x 1 Filmtablette

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/005 – 60 mg Karton mit 14 Tabletten  
EU/1/20/1429/006 – 60 mg Karton mit 28 Tabletten  
EU/1/20/1429/007 – 60 mg Karton mit 84 Tabletten  
EU/1/20/1429/016 – 60 mg Karton mit 14 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/017 – 60 mg Karton mit 28 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/018 – 60 mg Karton mit 84 x 1 Tablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg Tabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
30 Filmtabletten

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

14 Filmtabletten

28 Filmtabletten

84 Filmtabletten

14 x 1 Filmtablette

28 x 1 Filmtablette

84 x 1 Filmtablette

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/009 – 90 mg Karton mit 14 Tabletten  
EU/1/20/1429/010 – 90 mg Karton mit 28 Tabletten  
EU/1/20/1429/011 – 90 mg Karton mit 84 Tabletten  
EU/1/20/1429/019 – 90 mg Karton mit 14 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/020 – 90 mg Karton mit 28 x 1 Tablette  
EU/1/20/1429/021 – 90 mg Karton mit 84 x 1 Tablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg Tabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg Filmtabletten  
Cinacalcethydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
30 Filmtabletten

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cinacalce Accordpharma 90 mg Filmtabletten  
Cinacalcehydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 90 mg Cinalcet (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1429/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Cinacalcet Accordpharma 30 mg Filmtabletten Cinacalcet Accordpharma 60 mg Filmtabletten Cinacalcet Accordpharma 90 mg Filmtabletten Cinacalcethydrochlorid**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Cinacalcet Accordpharma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cinacalcet Accordpharma beachten?
3. Wie ist Cinacalcet Accordpharma einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cinacalcet Accordpharma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Cinacalcet Accordpharma und wofür wird es angewendet?**

Cinacalcet Accordpharma enthält den Wirkstoff Cinacalcethydrochlorid, der durch Kontrolle der Spiegel von Parathormon (PTH), Calcium und Phosphat in Ihrem Körper wirkt. Es ist zur Behandlung von Problemen der Organe, die Nebenschilddrüsen genannt werden, vorgesehen. Die Nebenschilddrüsen bestehen aus vier kleinen Drüsen im Hals, die nahe den Schilddrüsen liegen und Parathormon (PTH) produzieren.

Cinacalcet Accordpharma wird angewendet bei Erwachsenen:

- zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen, um ihr Blut von Stoffwechselprodukten zu reinigen.
- zur Senkung hoher Calciumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom.
- zur Senkung hoher Calciumspiegel im Blut (Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, bei denen eine Entfernung der Nebenschilddrüse nicht möglich ist.

Cinacalcet Accordpharma wird angewendet bei Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren:

- zur Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen, um ihr Blut von Stoffwechselprodukten zu reinigen, deren Zustand nicht mit anderen Therapien kontrolliert werden kann.

Beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus produzieren die Nebenschilddrüsen zu viel PTH. „Primär“ bedeutet, dass der Hyperparathyreoidismus durch keine andere Erkrankung verursacht wird. „Sekundär“ bedeutet, dass der Hyperparathyreoidismus durch eine andere Erkrankung verursacht wird, z. B. durch eine Nierenerkrankung. Sowohl primärer als auch sekundärer Hyperparathyreoidismus können einen Calciumverlust in den Knochen zur Folge haben, was zu Knochenschmerzen und -brüchen, Problemen mit den Blut- und Herzgefäßen, Nierensteinen, mentalen Erkrankungen und Koma führen kann.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cinacalcet Accordpharma beachten?

### **Cinacalcet Accordpharma darf nicht eingenommen werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Cinacalcet oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie niedrige Calciumspiegel in Ihrem Blut haben. Ihr Arzt wird die Calciumspiegel in Ihrem Blut überwachen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Cinacalcet Accordpharma einnehmen.

Bevor Sie Cinacalcet Accordpharma einnehmen, informieren Sie Ihren Arzt darüber, ob Sie an folgenden Erkrankungen leiden oder jemals gelitten haben:

- **Krampfanfälle.** Das Risiko, einen Krampfanfall zu bekommen, ist höher, wenn Sie schon einmal Krampfanfälle hatten;
- **Probleme mit der Leber;**
- **Herzversagen.**

Cinacalcet Accordpharma senkt Calciumspiegel. Im Zusammenhang mit niedrigen Calciumspiegeln (Hypokalzämie) wurden lebensbedrohliche Ereignisse und solche mit tödlichem Ausgang bei Erwachsenen und Kindern berichtet, die mit Cinacalcet Accordpharma behandelt wurden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einem der folgenden Symptome leiden, die Anzeichen von niedrigen Calciumspiegeln sein könnten: Spasmen, Zuckungen oder Krämpfe in Ihren Muskeln oder Taubheit oder ein Kribbeln in Ihren Fingern, Ihren Zehen oder um Ihren Mund herum oder Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Bewusstseinsverlust, während Sie mit Cinacalcet Accordpharma behandelt werden.

Niedrige Calciumspiegel können eine Wirkung auf Ihren Herzrhythmus haben. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie, während Sie Cinacalcet Accordpharma einnehmen, einen ungewöhnlich schnellen oder pochenden Herzschlag verspüren, Herzrhythmusstörungen haben oder Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie Herzrhythmusstörungen verursachen.

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.

Während der Behandlung mit Cinacalcet Accordpharma informieren Sie Ihren Arzt:

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

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder unter 18 Jahren mit Nebenschilddrüsenkarzinom oder primärem Hyperparathyreoidismus dürfen Cinacalcet Accordpharma nicht einnehmen.

Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines sekundären Hyperparathyreoidismus behandelt werden, soll Ihr Arzt Ihre Calciumspiegel vor und während der Behandlung mit Cinacalcet Accordpharma überwachen. Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie irgendeines der oben beschriebenen Anzeichen von niedrigen Calciumspiegeln bemerken.

Cinacalcet Accordpharma ist nur als Filmpille erhältlich. Cinacalcet Accordpharma kann daher nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die weniger als die volle 30-mg-Dosis benötigen. Wenn eine andere Dosis erforderlich ist, sollten andere Cinacalcet-Präparate verwendet werden, mit denen eine solche Dosierung möglich ist.

Es ist wichtig, dass Sie Cinacalcet Accordpharma in der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis einnehmen.

### **Einnahme von Cinacalcet Accordpharma zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, vor Kurzem eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere Etelcalcetid oder andere Arzneimittel, die den Calciumspiegel in Ihrem Blut senken.

Sie sollten Cinacalcet Accordpharma nicht zusammen mit Etelcalcetid erhalten.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen.

Folgende Arzneimittel können den Wirkmechanismus von Cinacalcet Accordpharma beeinflussen:

- Arzneimittel zur Behandlung von **Haut-** oder von **Pilzinfektionen** (Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol);
- Arzneimittel zur Behandlung **bakterieller Infektionen** (Telithromycin, Rifampicin und Ciprofloxacin);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **HIV-Infektion** und **AIDS** (Ritonavir);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** (Fluvoxamin).

Cinacalcet Accordpharma kann den Wirkmechanismus folgender Arzneimittel beeinflussen:

- Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** (Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin und Clomipramin);
- ein Arzneimittel zur Linderung von **Husten** (Dextromethorphan);
- Arzneimittel zur Behandlung von **Störungen der Herzfrequenz** (Flecainid und Propafenon);
- ein Arzneimittel zur Behandlung von **Bluthochdruck** (Metoprolol).

### **Einnahme von Cinacalcet Accordpharma zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Cinacalcet Accordpharma sollte mit oder kurz nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Anwendung von Cinacalcet Accordpharma bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Bei Vorliegen einer Schwangerschaft wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihre Behandlung umzustellen, da Cinacalcet Accordpharma dem ungeborenen Kind eventuell Schaden zufügen kann.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Patienten, die Cinacalcet Accordpharma eingenommen haben, haben über Schwindelgefühle und Krampfanfälle berichtet. Falls diese Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, setzen Sie sich nicht ans Steuer und bedienen Sie keine Maschinen.

## **3. Wie ist Cinacalcet Accordpharma einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Cinacalcet Accordpharma Sie einnehmen müssen.

Cinacalcet Accordpharma muss oral zu oder kurz nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes eingenommen und dürfen nicht gekaut, zerstoßen oder geteilt werden.

Ihr Arzt wird während der Behandlung regelmäßig Blutbildkontrollen durchführen, um den Verlauf der Behandlung zu überprüfen, und wird – falls erforderlich – Ihre Dosis anpassen.

*Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines sekundären Hyperparathyreoidismus behandelt werden*  
Die empfohlene Anfangsdosis von Cinacalcet Accordpharma für Erwachsene ist 30 mg (1 Tablette) einmal täglich.

Die übliche Anfangsdosis von Cinacalcet Accordpharma für Kinder von 3 bis unter 18 Jahren liegt bei täglich maximal 0,20 mg/kg Körpergewicht.

Cinacalcet Accordpharma ist nur als Filmtablette erhältlich. Cinacalcet Accordpharma kann daher nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die weniger als die volle 30-mg-Dosis benötigen. Wenn eine andere Dosis erforderlich ist, sollten anderen Cinacalcet-Präparate verwendet werden, mit denen eine solche Dosierung möglich ist.

*Wenn Sie aufgrund des Vorliegens eines Nebenschilddrüsenkarzinoms oder eines primären Hyperparathyreoidismus behandelt werden*  
Die empfohlene Anfangsdosis von Cinacalcet Accordpharma für Erwachsene ist 30 mg (1 Tablette) zweimal täglich.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Cinacalcet Accordpharma eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Cinacalcet Accordpharma eingenommen haben, als Sie sollten, müssen Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren. Mögliche Anzeichen einer Überdosis können Taubheit oder Kribbeln im Mundbereich, Muskelschmerzen oder -krämpfe und Krampfanfälle sein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Cinacalcet Accordpharma vergessen haben**

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

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

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

##### **Bitte informieren Sie Ihren Arzt umgehend:**

- Wenn bei Ihnen Taubheit oder Kribbeln im Mundbereich, Muskelschmerzen oder -krämpfe und Krampfanfälle auftreten. Dies können Anzeichen dafür sein, dass Ihr Calciumspiegel zu niedrig ist (Hypokalzämie).
- Wenn Sie Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses spüren, die zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können (Angioödem).

##### **Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und nicht von langer Dauer.

##### **Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Schwindel
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln (Parästhesie)

- Appetitlosigkeit (Anorexie) oder Abnahme des Appetits
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Schwäche (Asthenie)
- Hautausschlag (Rash)
- reduzierte Testosteronspiegel
- hohe Kaliumspiegel im Blut (Hyperkaliämie)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Kopfschmerzen
- Krampfanfälle
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Infektion der oberen Atemwege
- Atemnot (Dyspnoe)
- Husten
- Verdauungsstörung (Dyspepsie)
- Diarrhö (Durchfall)
- Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen
- Darmträgheit
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- niedrige Calciumspiegel im Blut (Hypokalzämie).

**Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar**

- Nesselsucht (Urtikaria)
- Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, die zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können (Angioödem)
- ungewöhnlich schneller oder pochender Herzschlag, der mit niedrigen Calciumspiegeln in Ihrem Blut in Zusammenhang stehen könnte (QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie).

Nach der Einnahme von Cinacalcet Accordpharma kam es bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten mit Herzschwäche zu einer Verschlechterung ihres Zustandes und/oder zu niedrigem Blutdruck (Hypotonie).

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Cinacalcet Accordpharma aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Cinacalcet Accordpharma enthält

- Der Wirkstoff ist Cinacalcethydrochlorid. Jede Filmtablette enthält 30 mg, 60 mg oder 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Mikrokristalline Cellulose
  - Crospovidon
  - Magnesiumstearat
- Die Tabletten sind überzogen mit:
  - Hypromellose (E464)
  - Titandioxid (E171)
  - Triacetin
  - Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
  - Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### Wie Cinacalcet Accordpharma aussieht und Inhalt der Packung

#### Cinacalcet Accordpharma 30 mg Filmtabletten (Tablette)

Hellgrüne, ovale, beidseitig gewölbte Filmtablette (etwa 9,65 mm lang und 6,00 mm breit) mit der Prägung „HB1“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

#### Cinacalcet Accordpharma 60 mg Filmtabletten (Tablette)

Hellgrüne, ovale, beidseitig gewölbte Filmtablette (etwa 12,20 mm lang und 7,60 mm breit) mit der Prägung „HB2“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

#### Cinacalcet Accordpharma 90 mg Filmtabletten (Tablette)

Hellgrüne, ovale, beidseitig gewölbte Filmtablette (etwa 14,00 mm lang und 8,70 mm breit) mit der Prägung „HB3“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Cinacalcet Accordpharma steht in Blisterpackungen mit 30 mg, 60 mg oder 90 mg Filmtabletten zur Verfügung.

Cinacalcet Accordpharma ist in PVC/Alu-Blisterpackungen mit 14, 28 oder 84 Tabletten und in Einzeldosis-Blisterpackungen mit 14 x 1, 28 x 1 oder 84 x 1 Tablette erhältlich.

Cinacalcet Accordpharma steht in Flaschen mit 30 mg, 60 mg oder 90 mg Filmtabletten. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

### Hersteller

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040, Spanien

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Lutomierska 50, Pabianice,  
95-200, Polen

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}**

### **Weitere Informationsquellen**

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