

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cinacalcet-ratiopharm[®] 30 mg Filmtabletten

Cinacalcet-ratiopharm[®] 60 mg Filmtabletten

Cinacalcet-ratiopharm[®] 90 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cinacalcet-ratiopharm[®] 30 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Cinacalcet-ratiopharm[®] 60 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Cinacalcet-ratiopharm[®] 90 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Cinacalcet-ratiopharm[®] 30 mg Filmtabletten

30-mg-Tabletten. Hellgrüne bis grüne, ovale Filmtablette (10 mm x 6 mm) mit der Prägung „C30“ auf der einen Seite der Tablette und glatt auf der anderen Seite.

Cinacalcet-ratiopharm[®] 60 mg Filmtabletten

60-mg-Tabletten. Hellgrüne bis grüne, ovale Filmtablette (13 mm x 8 mm) mit der Prägung „C60“ auf der einen Seite der Tablette und glatt auf der anderen Seite.

Cinacalcet-ratiopharm[®] 90 mg Filmtabletten

90-mg-Tabletten. Hellgrüne bis grüne, ovale Filmtablette (15 mm x 9 mm) mit der Prägung „C90“ auf der einen Seite der Tablette und glatt 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-ratiopharm[®] kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann (siehe Abschnitt 5.1).

Cinacalce-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

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 beträgt 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 Cinacalce-ratiopharm[®] 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 Cinacalce-ratiopharm[®] gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden.

Ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung von Cinacalce-ratiopharm[®] 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 Cinacalce-ratiopharm[®] verändert das Verhältnis zwischen iPTH und biPTH nicht.

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Cinacalce-ratiopharm[®] 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 müssen die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden. Nach Beginn der Therapie oder nach Dosisanpassung von Cinacalce-ratiopharm[®] muss die Kontrolle innerhalb einer Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr einmal 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:

| Korrigierte Serumcalciumwerte oder klinische Symptome einer Hypokalzämie | Empfehlungen |
|--|---|
| < 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 | Cinacalce-ratiopharm [®] -Dosis verringern oder aussetzen. |
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei anhaltenden Symptomen einer Hypokalzämie und wenn Vitamin D nicht erhöht werden kann | Anwendung von Cinacalce-ratiopharm [®] 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 Cinacalce-ratiopharm [®] wiederaufgenommen werden. |

Cinacalcet-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

Kinder und Jugendliche

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Cinacalcet-ratiopharm[®] 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 $\leq 0,20$ 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-ratiopharm[®]-Dosis bei Kindern und Jugendlichen

| Trockengewicht des Patienten (kg) | Anfangsdosis (mg) | Verfügbare sequenzielle Dosisstufen (mg) |
|-----------------------------------|-------------------|--|
| 10 bis $< 12,5$ | 1 | 1; 2,5; 5; 7,5; 10 und 15 |
| $\geq 12,5$ 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 |

Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln

PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach Einnahme von Cinacalcet-ratiopharm[®] bestimmt werden, und iPTH sollte 1 bis 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Cinacalcet-ratiopharm[®] oder Dosisanpassung von Cinacalcet-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®]-Dosis auf die nächstniedrige Dosis senken.
- Wenn iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Behandlung mit Cinacalcet-ratiopharm[®] unterbrechen und Cinacalcet-ratiopharm[®] mit der nächstniedrigen Dosis wiederaufnehmen, sobald der iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ist. Wenn die Behandlung mit Cinacalcet-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] oder Dosisanpassung von Cinacalcet-ratiopharm[®] 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 ≥ 3 bis < 18 Jahren

| Korrigierter Serumcalciumwert oder klinische Symptome einer Hypokalzämie | Dosierungsempfehlungen |
|---|---|
| Korrigiertes Serumcalcium ist an oder unter der altersspezifischen unteren Grenze des Normbereichs oder wenn Symptome einer Hypokalzämie auftreten, unabhängig vom Calciumwert. | Behandlung mit Cinacalcet-ratiopharm [®] aussetzen* Anwendung von Calciumergänzung, calciumhaltigen Phosphatbindern und/oder Vitamin D, wie klinisch angezeigt. |
| Korrigiertes Gesamt-Serumcalcium ist über der altersspezifischen unteren Grenze des Normbereichs, und Symptome einer Hypokalzämie sind abgeklungen. | Wiederaufnahme mit der nächstniedrigen Dosis. Wenn die Behandlung mit Cinacalcet-ratiopharm [®] 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

Der Wechsel von Etelcalcetid zu Cinacalcet sowie die angemessene Auswaschzeit wurden nicht bei Patienten untersucht. Bei Patienten, welche Etelcalcetid abgesetzt haben, sollte die Behandlung mit Cinacalcet nicht begonnen werden, bis nicht mindestens drei aufeinanderfolgende Hämodialysebehandlungen durchgeführt wurden, wobei zu diesem Zeitpunkt Serumcalcium bestimmt werden sollte. Vor dem Behandlungsbeginn mit Cinacalcet 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-ratiopharm[®] für Erwachsene beträgt 30 mg zweimal täglich. Die Dosis von Cinacalcet-ratiopharm[®] 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 Cinacalcet-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] 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 Cinacalcet-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] 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

Zum Einnehmen.

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

Es wird empfohlen, Cinacalcet-ratiopharm[®] 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).

Für Kinder, die Dosen unter 30 mg benötigen oder die keine Tabletten schlucken können, sind andere Darreichungsformen verfügbar.

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-ratiopharm[®]-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 ≥ 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-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielbereich absinken, muss die Dosis von Cinacalcet-ratiopharm[®] und/oder Vitamin-D-Sterolen 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 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 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 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-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] kann zu einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie führen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die Cinacalcet-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Cinacalcet-ratiopharm[®] 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 (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-ratiopharm[®] 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 gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. In Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine embryonalen/fetalen Toxizitäten beobachtet, mit Ausnahme eines verminderten fetalen Gewichtes bei Ratten in Dosen, die beim Muttertier toxisch wirkten (siehe Abschnitt 5.3).

Cinacalcet-ratiopharm[®] 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 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-ratiopharm[®] zu unterbrechen ist.

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

Cinacalcet-ratiopharm[®] kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Schwindel und Krampfanfälle von Patienten, die dieses Arzneimittel eingenommen haben, berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des SicherheitsprofilsSekundärer Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Basierend auf verfügbaren Daten von Patienten, die in placebokontrollierten 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten 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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 [†] Schwindel Parästhesien Kopfschmerzen |
| Herzerkrankungen | Nicht bekannt* | Verschlechterung der Herzinsuffizienz [†] QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie [†] |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Infektion der oberen Atemwege Dyspnoe Husten |
| | | |

Cinacalcet-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

| | | |
|--|-------------|---|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Übelkeit Erbrechen |
| | Häufig | Dyspepsie Diarrhö Bauchschmerzen Oberbauchschmerzen Obstipation |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig | Hautausschlag |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Häufig | Myalgie Muskelkrämpfe Rückenschmerzen |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Asthenie |
| Untersuchungen | Häufig | Hypokalzämie [†] Hyperkaliämie Verminderte Testosteronwerte [†] |

[†]siehe Abschnitt 4.4

*siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

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, ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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 ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> 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-ratiopharm[®] 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, Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten. 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 Calciumsensitiven 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, placebokontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, welche 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-Sterole 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 \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 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-Sterole angewendet wurden 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 Parathyreidektomien in der Cinacalcet-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Klinische Studien bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus wiesen darauf hin, dass Cinacalce 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 Cinacalce behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für eine Hypokalzämie im Vergleich zu den mit Cinacalce 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 Cinacalce Therapy to Lower CardioVascular Events) war eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, welche Cinacalce 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 Cinacalce 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 Cinacalce (n = 22) oder Placebo (n = 21) zu erhalten. Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen Dosistitrationsphase, 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 Cinacalcegruppe 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 Cinacalcegruppe und bei 9,9 (0,6) mg/dl in der Placebogruppe. Die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalce lag bei 1,0 mg/kg/Tag.

Der Anteil der Patienten, der den primären Endpunkt (≥ 30 % Verringerung des mittleren Plasma-iPTH während der EAP seit Studienbeginn; Wochen 25 bis 30) erreicht hat, lag bei 55 % in der Cinacalcegruppe und bei 19,0 % in der Placebogruppe (p = 0,02). Die mittleren Serumcalciumwerte während der EAP lagen bei der Cinacalcebehandlungsgruppe im Normbereich. Diese Studie wurde wegen eines Todesfalls aufgrund schwerer Hypokalzämie in der Cinacalcegruppe 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 Cinacalce 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 Cinacalce + 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 Cinacalce + SOC-Gruppe und bei 9,8 (0,6) mg/dl in der SOC-Gruppe. 25 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalce, und die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalce lag bei 0,55 mg/kg/Tag. Die Studie erreichte nicht ihren primären Endpunkt (≥ 30 % Verringerung des mittleren Plasma-iPTH während der EAP seit Studienbeginn; Wochen 17 bis 20). Eine Verringerung des mittleren Plasma-iPTH um ≥ 30 % wurde seit Studienbeginn während der EAP bei 22 % der Patienten in der Cinacalce + 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 Cinacalce lag bei 0,20 mg/kg. Die Mehrheit der Patienten (89 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin D ein.

17 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalce, 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 ≥ 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) Cinacalce für bis zu 3 Jahre (im Mittel 328 Tage für Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom und im Mittel 347 Tage für Patienten mit primärem HPT). Cinacalce 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 ($\geq 0,25$ 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 ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

In einer placebokontrollierten 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. Cinacalce 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 Cinacalce-behandelten Patienten erreichte eine mittlere korrigierte Gesamt-Serumcalciumkonzentration von $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) und eine Abnahme von ≥ 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 Cinacalce werden die maximalen Cinacalce-Plasmakonzentrationen nach etwa 2 bis 6 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Cinacalce wird im Studienvergleich bei nüchternen Patienten mit etwa 20-25 % angenommen. Die Einnahme von Cinacalce mit Nahrungsmitteln führt zu einer ungefähr 50-80 %igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cinacalce. Die Cinacalce-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. Cinacalce wird zu ca. 97 % an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich minimal in die roten Blutkörperchen.

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

Biotransformation

Cinacalce 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 Cinacalce 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 Cinacalce 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 Cinacalce 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 Cinacalce. Anschließend, wenn die Cinacalce-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 Dosierungs-Intervalls. In klinischen Studien mit Cinacalce 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, 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 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 Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern titriert wird, 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 Dosis für jeden Patienten jedoch individuell titriert wird, 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 Humandosis 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 fetales 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 IC₅₀-Werte für den Serotonin-Transporter bzw. die ATP-abhängigen Kaliumkanäle 7- bzw. 12-fach höher waren als der unter den gleichen experimentellen Bedingungen gemessene EC₅₀-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

Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
 Mikrokristalline Cellulose
 Crospovidon (Typ B)
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid
 Macrogol 3350
 Talkum
 Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
 Indigocarmin-Aluminiumsalz

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen

Blisterpackungen aus PVC/ACLAR/PVC-Aluminium mit 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1 Tabletten pro Umkarton
 Blisterpackungen aus PVC/ACLAR/PVdC/PVC-Aluminium mit 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1 Tabletten pro Umkarton

Flaschen

Flasche aus weißem Polyethylen (High Density Polyethylene = HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Schraubdeckel mit einem Induktionssiegel.

Flasche aus weißem Polyethylen (High Density Polyethylene = HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Schraubdeckel mit einem Induktionssiegel und einem weißen HDPE-Behältnis mit Siliciumdioxid-Gel als Trockenmittel.

Jede Flasche enthält 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Cinacalcet-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cinacalcet-ratiopharm[®] 30 mg Filmtabletten
92879.00.00

Cinacalcet-ratiopharm[®] 60 mg Filmtabletten
92880.00.00

Cinacalcet-ratiopharm[®] 90 mg Filmtabletten
92881.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Juni 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig