



Cinacalcet Medice 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cinacalcet Medice 30 mg Filmtabletten
 Cinacalcet Medice 60 mg Filmtabletten
 Cinacalcet Medice 90 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Cinacalcet Medice 30 mg Filmtabletten
 Hellgrüne, ovale, bikonvexe Filmtablette mit dem Aufdruck „C30“ auf der einen Seite, 6 x 11 mm.

Cinacalcet Medice 60 mg Filmtabletten
 Hellgrüne, ovale, bikonvexe Filmtablette mit dem Aufdruck „C60“ auf der einen Seite, 7 x 15 mm.

Cinacalcet Medice 90 mg Filmtabletten
 Hellgrüne, ovale, bikonvexe Filmtablette mit dem Aufdruck „C90“ auf der einen Seite, 8 x 16 mm.

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 Medice 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

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 In-

takt-PTH (iPTH)-Assay, zu erreichen, sollte Cinacalcet Medice 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 Medice gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden.

Ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung von Cinacalcet Medice 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 Medice verändert das Verhältnis zwischen iPTH und biPTH nicht.

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Cinacalcet Medice 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 Medice 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:

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Korrigiertes Serumcalcium sollte vor Anwendung der ersten Dosis von Cinacalcet Medice 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.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln

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

Wenn die Behandlung mit Cinacalcet Medice 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 Medice oder Dosisanpassung von Cinacalcet Medice bestimmt werden.

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	Cinacalcet Medice-Dosis verringern oder aussetzen.
$\leq 7,5$ mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei anhaltenden Symptomen einer Hypokalzämie und wenn Vitamin D nicht erhöht werden kann	Anwendung von Cinacalcet Medice 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 Medice wiederaufgenommen werden.

Cinacalcet Medice 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten

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.

Siehe Tabelle 2

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cinacalcet Medice 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 Medice

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

Der Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Therapie mit Cinacalcet Medice oder nach Dosisanpassung von Cinacalcet Medice 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 Medice 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 Medice in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

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

Tabelle 1: Tägliche Cinacalcet Medice-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
≥ 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

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 Medice 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 Medice 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.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Cinacalcet Medice 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 Medice 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 pädiat-

rischen Patienten berichtet, die mit Cinacalcet Medice 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 kongenitalen 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 Medice gemessen werden.

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

Erwachsene

Eine Behandlung mit Cinacalcet Medice sollte bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der



Cinacalce Medice 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten

Untergrenze des Normbereiches nicht begonnen werden.

Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit begleitender Dialysebehandlung, die mit Cinacalce Medice 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 Cinacalce Medice 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 Cinacalce engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Keine Einleitung der Behandlung mit Cinacalce 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 Cinacalce 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 Cinacalce nicht indiziert. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen Patienten, die mit Cinacalce behandelt wurden, im Vergleich zu dialysepflichtigen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, die mit Cinacalce 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 Cinacalce Medice 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 Cinacalce Medice 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 Cinacalce nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte und die möglicherweise durch die Verminderung der Serumcalciumspiegel hervorgerufen wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Cinacalce Medice 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 Cinacalce Medice erhalten, sollten nicht mit Etelcalcetide 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 Knochenkrankung entwickeln. Falls bei Patienten unter einer Therapie mit Cinacalce Medice die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielbereich absinken, muss die Dosis von Cinacalce Medice 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 Cinacalce 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 Cinacalce Medice behandelt wurden. Die klinische Bedeutung dieser Reduktionen des Serumtestosterons ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Wegen der Wahrscheinlichkeit eines 2- bis 4-fach höheren Cinacalce-Plasmaspiegels bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation) muss Cinacalce Medice 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

Cinacalce Medice kann zu einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie führen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die Cinacalce Medice erhalten, sollte kein Etelcalcetide gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalce

Cinacalce 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 Cinacalce-Spiegel. Eine Dosisanpassung von Cinacalce Medice kann notwendig sein, wenn ein Patient, der Cinacalce Medice 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 Cinacalce teilweise über das Enzym CYP1A2 metabolisiert wird. Rauchen induziert CYP1A2; es wurde beobachtet, dass die Clearance von Cinacalce bei Rauchern 36–38 % höher ist als bei Nichtrauchern. Die Auswirkungen von CYP1A2-Hemmern (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) auf die Cinacalce-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 Cinacalce nicht.

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

Pantoprazol: Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1-mal täglich) veränderte die Pharmakokinetik von Cinacalce nicht.

Wirkung von Cinacalce auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die durch das Enzym P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert werden: Cinacalce ist ein starker Hemmstoff von CYP2D6. Daher sind eventuell Dosisanpassungen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel notwendig, falls Cinacalce Medice 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 Cinacalce 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 Cinacalce erhöhten die AUC von 30 mg Dextromethorphan (hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert) in schnellen CYP2D6-Metabolisierern um das 11-Fache.



Cinacalcet Medice 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten

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 Medice 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 Medice 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 Medice 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

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

Siehe Tabelle

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.

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

† siehe Abschnitt 4.4

* siehe Abschnitt c



Cinacalce Medice 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten

QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie infolge einer Hypokalzämie

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

d) Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Cinacalce Medice 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 Cinacalce 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).

Cinacalce Medice 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 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 Cinacalce Medice 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 Cinacalce 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. Cinacalce 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 Cinacalce-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 Cinacalce- 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 × P) im Serum, Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalce 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 ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) von 41 %, 46 % und 35 % der Patienten erreicht, die Cinacalce erhielten, verglichen mit 4 %, 7 % und 6 % der Patienten, die Placebo erhielten. Ungefähr 60 % der mit Cinacalce behandelten Patienten erreichten eine ≥ 30%ige Reduktion der iPTH-Spiegel. Dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH-Spiegel hinweg konsistent. Die mittlere Verminderung von Ca × P im Serum, Calcium bzw. Phosphat lag bei 14 %, 7 % bzw. 8 %.

Die Reduktionen von iPTH und Ca × P konnten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten aufrechterhalten werden. Cinacalce senkte iPTH und Ca × P sowie Calcium- und Phosphatspiegel ab, unabhängig vom Ausgangs-iPTH- oder -Ca × 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 Cinacalce-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Klinische Studien bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus weisen 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 Prädialysepatienten 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 Dosititrationsphase, 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

Cinacalcet Medice 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten

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 ≥ 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 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 ≥ 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 Medice 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 Medice 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 Leberfunktions-



Cinacalce Medice 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten

störung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht: Die Clearance von Cinacalce 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 Cinacalce 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 Cinacalce waren die Cinacalce-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 Cinacalce.

Rauchen: Die Clearance von Cinacalce 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 Cinacalce-Plasmaspiegel verändern können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cinacalce 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 Cinacalce bei Kaninchen die Plazentaschranke überschreitet.

Cinacalce 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 beob-

achtet. 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 Cinacalce 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
Povidon K 25
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenfilm

Opadry II Green 85F21867 bestehend aus:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talcum
Indigocamin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten. Packungsgrößen mit einer Blisterpackung (14 Filmtabletten), 2 Blisterpackungen (28 Filmtabletten) und 6 Blisterpackungen (84 Filmtabletten) pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Cinacalce Medice 30 mg: 94091.00.00
Cinacalce Medice 60 mg: 94092.00.00
Cinacalce Medice 90 mg: 94093.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.07.2016

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt