1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cinacalcet Viatris 30 mg Filmtabletten
Cinacalcet Viatris 60 mg Filmtabletten
Cinacalcet Viatris 90 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cinacalcet Viatris 30 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Cinacalcet Viatris 60 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 60 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Cinacalcet Viatris 90 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Cinacalcet Viatris 30 mg Filmtabletten

10,0 mm x 6,4 mm, grüne, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung M auf der einen Seite der Tablette und CI30 auf der anderen Seite.

Cinacalcet Viatris 60 mg Filmtabletten

12,5 mm x 8,0 mm, grüne, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung M auf der einen Seite der Tablette und CI60 auf der anderen Seite.

Cinacalcet Viatris 90 mg Filmtabletten

14,3 mm x 9,0 mm, grüne, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung M auf der einen Seite der Tablette und CI90 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

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

Kinder und Jugendliche
Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus (HPT) bei dialysepflichtigen Kindern ab 3 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz, bei denen der sekundäre HPT mit Standardtherapien nicht adäquat behandelt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)
Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene ist 30 mg einmal täglich. Um einen Zielwert des Parathormons (PTH) bei Dialysepatienten zwischen 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), gemessen mit dem intakt-PTH (iPTH)-Assay, zu erreichen, sollte die Dosis von Cinacalcet alle 2 bis 4 Wochen titriert werden bis zu einer Maximaldosis von 180 mg einmal täglich. Die PTH-Spiegel sollten frühestens 12 Stunden nach der Gabe von Cinacalcet gemessen werden. Die aktuellen Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden.

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

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

Während der Dosistitration müssen die Serumcalciumspiegel häufig kontrolliert werden, nach Beginn der Therapie oder nach Dosisanpassung von Cinacalcet muss die Kontrolle innerhalb von 1 Woche erfolgen. Sobald die Erhaltungsdosis eingestellt wurde, müssen die Serumcalciumspiegel ungefähr 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	Cinacalcet-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 Cinacalcet aussetzen, bis die Serumcalciumwerte 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) erreichen und/oder Symptome einer Hypokalzämie abgeklungen sind. Die Behandlung sollte mit der nächstniedrigen Dosis von Cinacalcet wiederaufgenommen werden.

Kinder und Jugendliche
Die korrigierten Serumcalciumwerte müssen vor Anwendung der ersten Dosis von Cinacalcet im oberen Bereich des altersabhängigen Referenzintervalls oder darüber liegen und engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Der Normbereich des Calciumspiegels kann je nach den durch Ihr örtliches Labor angewendeten Methoden und dem Alter des Kindes/Patienten variieren.

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

Die Dosis kann zum Erreichen eines gewünschten iPTH-Zielbereichs erhöht werden. Die Dosiserhöhung muss schrittweise gemäß den verfügbaren Dosisstufen (siehe Tabelle 1) vorgenommen werden und darf nicht häufiger als alle 4 Wochen erfolgen. Die Dosis kann bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg/kg/Tag erhöht werden, wobei die maximale Tagesgesamtdosis 180 mg beträgt.

Tabelle 1. Tagesdosis von Cinacalcet Viatris bei Kindern und Jugendlichen

Trockengewicht des Patienten (kg)	Anfangsdosis (mg)	Verfügbare Dosisstufen für schrittweise Erhöhung (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

Kinder, die Dosen unter 30 mg benötigen oder keine Tabletten schlucken können, sollten andere geeignetere pharmazeutische Formen von Cinacalcet-Produkten verwenden.

Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln
Der PTH-Spiegel muss mindestens 12 Stunden nach der Anwendung von Cinacalcet bestimmt werden, und die iPTH-Werte müssen 1 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung von Cinacalcet gemessen werden.

Die Dosis muss gemäß den nachfolgend angegebenen iPTH-Werten angepasst werden:

- Wenn der iPTH-Wert < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) und ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l) beträgt, die Cinacalcet-Dosis auf die nächstniedrigere Dosis verringern.
- Wenn der iPTH-Wert < 100 pg/ml (10,6 pmol/l) beträgt, die Behandlung mit Cinacalcet aussetzen und erst bei der nächstniedrigeren Dosierung fortsetzen, wenn ein iPTH-Wert von > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) erreicht ist. Wenn die Behandlung mit Cinacalcet länger als 14 Tage unterbrochen wurde, wieder mit der empfohlenen Anfangsdosis beginnen.

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln
Das Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung von Cinacalcet kontrolliert werden.

Sobald die Erhaltungsdosis erreicht ist, wird eine wöchentliche Kontrolle des Serumcalciums empfohlen. Der Serumcalciumspiegel muss bei Kindern und Jugendlichen im Normbereich gehalten werden. Falls der Serumcalciumspiegel unter den Normbereich fällt oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, müssen geeignete Dosisanpassungsmaßnahmen entsprechend den Empfehlungen in nachstehender Tabelle 2 ergriffen werden:

Tabelle 2. Dosisanpassungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 3 bis < 18 Jahren

Korrigierte Serumcalciumwerte oder klinische Symptome einer Hypokalzämie	Dosisempfehlungen
Korrigierte Serumcalciumwerte liegen an oder unter der altersabhängigen Untergrenze des Normbereichs oder bei Auftreten von Symptomen einer Hypokalzämie, unabhängig vom Calciumspiegel.	Behandlung mit Cinacalcet aussetzen. * Anwendung von Calciumpräparaten, calciumhaltigen Phosphatbindern und/oder Vitamin-D-Sterolen nach klinischem Ermessen.
Das korrigierte Gesamt-Serumcalcium liegt über der altersabhängigen Untergrenze des Normbereichs und die Symptome der Hypokalzämie sind abgeklungen.	Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Behandlung mit Cinacalcet länger als 14 Tage unterbrochen wurde, wieder mit der empfohlenen Anfangsdosis beginnen. Wenn der Patient vor dem Absetzen mit der niedrigsten Dosis (1 mg/Tag) behandelt wurde, Behandlung mit derselben Dosis (1 mg/Tag) wieder aufnehmen.

*Nach dem Absetzen der Dosis muss innerhalb von 5 bis 7 Tagen das korrigierte Serumcalcium bestimmt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cinacalcet Viatris bei Kindern unter 3 Jahren für die Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus sind noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor.

Wechsel von Etelcalcetid zu Cinacalcet Viatris

Der Wechsel von Etelcalcetid zu Cinacalcet Viatris sowie die angemessene Auswaschzeit wurden nicht bei Patienten untersucht. Bei Patienten, welche Etelcalcetid abgesetzt haben, sollte die Behandlung mit Cinacalcet Viatris nicht begonnen werden, bis nicht mindestens drei aufeinanderfolgende Hämodialysebehandlungen durchgeführt wurden, wobei zu diesem Zeitpunkt Serumcalcium bestimmt werden sollte. Vor dem Behandlungsbeginn mit Cinacalcet Viatris 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 Viatris für Erwachsene ist 30 mg zweimal täglich. Die Dosis von Cinacalcet sollte alle 2 bis 4 Wochen schrittweise von 30 mg zweimal täglich auf 60 mg zweimal täglich, 90 mg zweimal täglich bis zu 90 mg drei- bis viermal täglich erhöht werden, je nach Bedarf, um die Serumcalciumkonzentration bis zur oberen Grenze des 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 gemessen werden. Wenn die Erhaltungsdosis eingestellt ist, muss der Serumcalciumspiegel alle 2 bis 3 Monate gemessen werden. Nach Titration bis zur maximalen Dosis von Cinacalcet muss 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 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. Cinacalcet muss mit Vorsicht bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden. Eine sorgfältige klinische Überwachung während der Dosiseinstellung und der weiteren Behandlung ist notwendig (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 Viatris mit oder kurz nach einer Mahlzeit einzunehmen, da in Studien eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Cinacalcet bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme gezeigt wurde (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

Hypokalzämie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serumcalcium

Im Zusammenhang mit Hypokalzämie wurden lebensbedrohliche Ereignisse und tödliche Folgen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet, die mit Cinacalcet behandelt wurden. Als Symptome einer Hypokalzämie können Parästhesien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Tetanie und Krampfanfälle auftreten. Eine Abnahme des Serumcalcium 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 kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Serumcalcium muss innerhalb von 1 Woche nach Behandlungsbeginn oder Cinacalcet-Dosisanpassung gemessen werden.

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

Kinder und Jugendliche
Cinacalcet Viatris zur Behandlung des sekundären HPT ist nur bei dialysepflichtigen Kindern ≥ 3 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) indiziert, bei denen der sekundäre HPT mit Standardtherapien nicht adäquat behandelt werden kann und deren Serumcalziumwerte im oberen Bereich des altersabhängigen Referenzintervalls oder darüber liegen.

Während der Behandlung mit Cinacalcet ist eine engmaschige Kontrolle der Serumcalciumspiegel (siehe Abschnitt 4.2) und der Patienten-Compliance erforderlich. Bei Verdacht auf Non-Compliance darf nicht mit der Behandlung mit Cinacalcet begonnen und keine Dosiserhöhung vorgenommen werden.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Cinacalcet sind die Risiken und der Nutzen der Behandlung abzuwägen. Zudem muss die Fähigkeit des Patienten, die empfohlenen Kontrollintervalle einzuhalten und mit den Risiken einer Hypokalzämie umzugehen, in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche und/oder ihre betreuenden Personen müssen über die Symptome einer Hypokalzämie aufgeklärt und darauf hingewiesen werden, dass es äußerst wichtig ist, die Anweisungen zur Überwachung des Serumcalciumspiegels sowie zu Dosierung und Art der Anwendung zu befolgen.

Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz

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

Krampfanfälle

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

Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Cinacalcet sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die andere Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken. Der Serumcalciumspiegel ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).
Patienten, die Cinacalcet erhalten, sollten nicht mit Etelcalcetid behandelt werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einer schweren Hypokalzämie führen.

Allgemein

Wenn die PTH-Spiegel dauerhaft unter dem 1,5-fachen des oberen Normwertes (gemessen mit dem iPTH-Assay) gehalten werden, kann sich eine adynamische Knochenerkrankung entwickeln. Falls bei Patienten unter einer Therapie mit Cinacalcet die

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

Testosteronspiegel

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen die Testosteronspiegel häufig unter dem 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 der Reduktion des Serumtestosterons ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Cinacalcet

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

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

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

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

Pantoprazol: Die gleichzeitige Anwendung von Pantoprazol (80 mg 1 x 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 angewendeter Arzneimittel notwendig, falls Cinacalcet zusammen mit anderen individuell titrierten Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol, Desipramin, Nortriptylin, Clomipramin).

Desipramin: 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 extensiven CYP2D6-Metabolisierern um das 11-fache.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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.

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

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 werden, 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); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit von Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		• Überempfindlichkeitsreaktionen*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		• Anorexie • Verminderter Appetit	
Erkrankungen des Nervensystems		• Krampfanfälle† • Schwindel • Parästhesien • Kopfschmerz	
Herzerkrankungen			• Verschlechterung der Herzinsuffizienz† * • QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie† *
Gefäßerkrankungen		• Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		• Infektion der oberen Atemwege • Dyspnoe • Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	• Übelkeit • Erbrechen	• Dyspepsie • Diarrhö • Bauchschmerzen • Oberbauchschmerzen • Obstipation	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		• Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		• Myalgie • Muskelkrämpfe • Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		• Asthenie	
Untersuchungen		• Hypokalzämie† • Hyperkaliämie • Verminderte Testosteronwerte†	

*siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
† siehe Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Cinacalcet zur Behandlung von sekundärem HPT bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien und in einer einarmigen Studie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Von den Kindern und Jugendlichen, die in den klinischen Studien mit Cinacalcet behandelt wurden, hatten insgesamt 19 Patienten (24,1 %; 64,5 pro 100 Patientenjahre) mindestens ein unerwünschtes Ereignis in Form einer Hypokalzämie. Ein tödlicher Ausgang wurde bei einem Patienten mit schwerer Hypokalzämie in einer pädiatrischen klinischen Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Cinacalcet Viatris darf bei Kindern und Jugendlichen nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

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: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosiseinstellungen bis zu 300 mg einmal täglich wurden bei dialysepflichtigen erwachsenen Patienten ohne unerwünschten Ausgang angewendet. Ein dialysepflichtiger pädiatrischer Patient erhielt in einer klinischen Studie eine Tagesdosis von 3,9 mg/kg, die zu leichten Magenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führte.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormonantagonisten, ATC-Code: H05BX01

Wirkmechanismus

Der Calcium-sensitive Rezeptor auf der Oberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüse ist ein Schlüsselregulator für die Parathormon-Sekretion. Cinacalcet ist ein calcimimetisch wirksames Agens, welches die Parathormonspiegel direkt durch Erhöhung

der Empfindlichkeit des Calcium-sensitiven Rezeptors auf extrazelluläres Calcium erniedrigt. Die Reduktion des PTH-Spiegels korreliert mit einer gleichzeitigen Senkung der Serumcalciumspiegel.

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

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

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene
Es wurden drei sechsmonatige, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt, welche einen unkontrollierten s-HPT aufwiesen (n=1136). Die demographischen und Ausgangscharakteristika waren repräsentativ für die Dialysepatienten-Population mit s-HPT. Die mittleren iPTH-Ausgangswerte in den drei Studien lagen bei 733 und 683 pg/ml (77,8 und 72,4 pmol/l) für die Cinacalcet- bzw. die Placebogruppen. 66% der Patienten erhielten bei Studienstart Vitamin D und mehr als 90% erhielten Phosphatbinder. Signifikante Reduktionen bei iPTH, Serumcalcium-Phosphatprodukt (Ca x P), Calcium und Phosphat wurden bei der mit Cinacalcet behandelten Patientengruppe beobachtet, verglichen mit den Placebo-behandelten Patienten, welche die Standardtherapie erhielten. Die Resultate waren in den drei Studien konsistent. In den einzelnen Studien wurde der primäre Endpunkt (Anteil der Patienten mit einem iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) von 41%, 46% und 35% der Patienten erreicht, die Cinacalcet erhielten, verglichen mit 4%, 7% und 6% der Patienten, die Placebo erhielten. Ungefähr 60% der mit Cinacalcet behandelten Patienten erreichten eine ≥ 30%ige Reduktion der iPTH-Spiegel und dieser Effekt war über das Spektrum der Ausgangs-iPTH-Spiegel konsistent. Die mittlere Verminderung der Ca x P-, Calcium- und Phosphatwerte lag bei 14%, 7% bzw. 8%.

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cinacalcet zur Behandlung von sekundärem HPT bei dialysepflichtigen Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien und in einer einarmigen Studie untersucht.

Studie 1 war eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der 43 Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren in zwei Gruppen randomisiert wurden und entweder Cinacalcet (n = 22) oder ein Placebo (n = 21) erhielten. Die Studie umfasste eine 24-wöchige Dosistitrationsphase, gefolgt von einer 6-wöchigen Phase der Wirksamkeitsbeurteilung (Efficacy Assessment Phase, EAP) und einer 30-wöchigen offenen Verlängerungsphase. Das Durchschnittsalter der Patienten zu Studienbeginn betrug 13 Jahre (Altersbereich 6 bis 18 Jahre). Die Mehrheit der Patienten (91 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin-D-Sterole ein. Die mittleren (SD) iPTH-Konzentrationen zu Studienbeginn betrugen 757,1 (440,1) pg/ml in der Cinacalcet-Gruppe und 795,8 (537,9) pg/ml in der Placebo-Gruppe. Die mittleren (SD) korrigierten Gesamt-Serumcalcium-Konzentrationen zu Studienbeginn betrugen 9,9 (0,5) mg/dl in der Cinacalcet-Gruppe und 9,9 (0,6) mg/dl in der Placebo-Gruppe. Die mittlere maximale Tagesdosis von Cinacalcet betrug 1,0 mg/kg/Tag.

Der Prozentsatz der Patienten, die den primären Endpunkt (Reduktion des mittleren Plasma-iPTH-Werts um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert während der EAP; Wochen 25 bis 30) erreichten, betrug 55 % in der Cinacalcet-Gruppe und 19,0 % in der Placebo-Gruppe (p = 0,02). In der EAP lagen die mittleren Serumcalciumspiegel in der Cinacalcet-Behandlungsgruppe im Normbereich. Diese Studie wurde aufgrund eines Todesfalls im Zusammenhang mit schwerer Hypokalzämie in der Cinacalcet-Gruppe vorzeitig abgebrochen (siehe Abschnitt 4.8).

In der offenen Studie 2 wurden 55 Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren (Durchschnittsalter 13 Jahre) in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder Cinalcalcet zusätzlich zur Standardtherapie (n = 27) oder nur die Standardtherapie (n = 28). Die Mehrheit der Patienten (75 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin-D-Sterole ein. Die mittleren (SD) iPTH-Konzentrationen zu Studienbeginn betrugen 946 (635) pg/ml in der Cinacalcet+Standardtherapie-Gruppe und 1228 (732) pg/ml in der Standardtherapiegruppe. Die mittleren (SD) korrigierten Gesamt-Serumcalcium-Konzentrationen zu Studienbeginn betrugen 9,8 (0,6) mg/dl in der Cinacalcet+Standardtherapie-Gruppe und 9,8 (0,6) mg/dl in der Standardtherapiegruppe. 25 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalcet und die mittlere maximale Tagesdosis Cinacalcet betrug 0,55 mg/kg/Tag. Die Studie erreichte nicht ihren primären Endpunkt (Reduktion des mittleren Plasma-iPTH-Werts um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert während der EAP; Wochen 17 bis 20). Eine Redukton des mittleren Plasma-iPTH-Werts um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert wurde in der EAP bei 22 % der Patienten in der Cinacalcet+Standardtherapie-Gruppe und bei 32 % der Patienten in der Standardtherapiegruppe erreicht.

Studie 3 war eine 26-wöchige, offene, einarmige Sicherheitsstudie mit Patienten im Alter von 8 Monaten bis 6 Jahren (Durchschnittsalter 3 Jahre). Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt wurden, von denen bekannt ist, dass sie ein verlängertes korrigiertes QT-Intervall verursachen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Das mittlere Trockengewicht zu Studienbeginn betrug 12 kg. Die Anfangsdosis von Cinacalcet betrug 0,20 mg/kg. Die Mehrheit der Patienten (89 %) nahm zu Studienbeginn Vitamin-D-Sterole ein.

Siebzehn Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cinacalcet und 11 Patienten führten die Behandlung über mindestens 12 Wochen durch. In der Altergruppe von 2–5 Jahren wies kein Patient korrigierte Serumcalciumwerte von < 8,4 mg/dL (2,1 mmol/l) auf. In dieser Studie wurde bei 71 % (12 von 17) der Patienten eine Reduktion der iPTH-Konzentrationen von ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

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 bis zu 3 Jahre (im Mittel 328 Tage für Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom und 347 Tage für Patienten mit primärem HPT). Cinacalcet wurde in Dosen von 30 mg zweimal täglich bis zu 90 mg viermal täglich angewendet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Serumcalciumwerte um ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l). Bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom sank der mittlere Serumcalciumspiegel von 14,1 mg/dl auf 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l auf 3,1 mmol/l), während bei Patienten mit primärem HPT der Serumcalciumspiegel von 12,7 mg/dl auf 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l auf 2,6 mmol/l) sank. 18 der 29 Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom (62%) und 15 der 17 Patienten mit primärem HPT (88%) erreichten eine Reduktion der Serumcalciumwerte um ≥ 1 mg/dl (≥ 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 ≤ 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l) erfüllten, und bei denen 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 ≤ 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 Cinacalcet werden die maximalen Cinacalcet-Plasmakonzentrationen nach etwa 2 bis 6 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Cinacalcet wird im Studienvergleich bei nüchternen Patienten mit 20-25% angenommen. Die Einnahme von Cinacalcet mit Nahrungsmitteln führt zu einer ungefähr 50-80%igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cinacalcet. Die Cinacalcet-Plasma-Konzentrationen steigen gleichermaßen bei einer fettreichen oder fettarmen Mahlzeit.

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist hoch (ca. 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 sieben Tagen bei einer minimalen Akkumulation erreicht. Die Pharmakokinetik von Cinacalcet verändert sich im Laufe der Zeit nicht.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bald nach Anwendung beginnt das PTH bis zu einem Nadir bei ungefähr 2 bis 6 Stunden nach Anwendung abzufallen, 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 Dosierungs-Intervalls. In klinischen Studien mit Cinacalcet wurden PTH-Spiegel am Ende des Dosierungs-Intervalls gemessen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

Geschlecht

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

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 Humandosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (180 mg täglich). Die nicht-teratogene Dosis bei Ratten betrug das 4,4-fache der maximalen Humandosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, berechnet auf der Basis der AUC. Bei einer Exposition entsprechend dem bis zu 4-fachen der durch eine humane Dosis von 180 mg/Tag erreichten Exposition waren keine Auswirkungen auf die Fertilität von Männchen und Weibchen zu verzeichnen (die Sicherheitsgrenzen bei der kleinen Patientenpopulation, die täglich eine maximale klinische Dosis von 360 mg erhielten, entsprechen ungefähr der Hälfte der oben genannten Werte).

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cinacalcet Viatris 30 mg, 60 mg und 90 mg Filmtabletten

PVC/PVdC/Alu-Blisterpackungen mit 28 Filmtabletten und perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit 28 x 1, 30 x 1 und 84 x 1 Tabletten.

Cinacalcet Viatris 30 mg Filmtabletten

HDPE-Flasche mit Polypropylen (PP) - Schraubdeckelverschluss mit Induktionsdichtungseinlage, mit 100 Filmtabletten.

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/15/1054/001
EU/1/15/1054/002
EU/1/15/1054/003
EU/1/15/1054/004
EU/1/15/1054/005
EU/1/15/1054/006
EU/1/15/1054/007
EU/1/15/1054/008
EU/1/15/1054/009
EU/1/15/1054/010
EU/1/15/1054/011
EU/1/15/1054/012
EU/1/15/1054/013
EU/1/15/1054/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

13. ART UND INHALT DES BEHALTNISSES IN DEUTSCHLAND

Cinacalcet Viatris 30 mg, 60 mg und 90 mg Filmtabletten PVC/PVdC/Alu perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit 28 × 1 und 84 × 1 Tabletten