Cinacalcet Mylan 30 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 30 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Cinacalcet Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (s-HPT) bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.
Cinacalcet Mylan kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann (siehe Abschnitt 5.1).
Verminderung von Hyperkalzämie bei Patienten mit:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Kinder und Jugendliche

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

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

Erwachsene und ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis von Cinacalcet Mylan 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

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

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Änderung der Anfangsdosis notwendig. 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.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serumcalcium

Bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel (korrigiert um Albumin) unterhalb der Untergrenze des Normalbereiches sollte eine Behandlung mit Cinacalcet nicht begonnen werden.

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. Sobald die Erhaltungsdosis erreicht ist, muss Serumcalcium etwa monatlich gemessen werden.

Wenn Serumcalcium unter 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) fällt, und/oder Symptome von Hypokalzämie auftreten, werden die folgenden Maßnahmen empfohlen:

Serumcalciumspiegel oder klinische Symptome von Hypokalzämie	***Empfehlungen***
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) und > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder bei klinischen Symptomen von Hypokalzämie	Calciumhaltige Phosphatbinder, Vitamin D Sterole und/oder Einstellungen des Dialysatcalciums können angewendet werden, um Serumcalcium dem klinischen Ermessen entsprechend anzupassen.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) und > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder weiter bestehende Symptome von Hypokalzämie trotz Versuchen, Serumcalcium zu erhöhen	Cinacalcet Dosis reduzieren oder absetzen.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) oder weiter bestehende Symptome von Hypokalzämie und Vitamin D kann nicht erhöht werden	Die Anwendung von Cinacalcet aussetzen bis Serumcalciumspiegel 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) erreicht werden und/oder Symptome von Hypokalzämie zurück gegangen sind. Die Behandlung sollte mit der nächst niedrigeren Cinacalcet-Dosis wieder 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).

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

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

Hypotonie und/oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Markteinführung wurde von vereinzelten, idio-

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

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 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

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Sevelamer: Die gleichzeitige Anwendung von Sevelamer (2400 mg 3 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) (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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 unerwünschten Wirkungen 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

Unerwünschte Wirkungen, 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 (siehe Abschnitt 4.4) Schwindel Parästhesien Kopfschmerz	
Herzerkrankungen			Verschlechterung der Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)* QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien infolge einer Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4)*
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Medastinums		Infektion der oberen Atemwege Dyspnoe Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Dyspepsie Diarrhö Bauchschmerzen Oberbauchschmerzen	

		Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie Muskelkrämpfe Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	
Untersuchungen		Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4) Hyperkaliämie Verminderte Testosteronwerte (siehe Abschnitt 4.4)	

* siehe Abschnitt unten Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Cinacalcet Mylan ist zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cinacalcet bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Ein tödlicher Ausgang wurde bei einem Patienten mit schwerer Hypokalzämie in einer pädiatrischen klinischen Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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, Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten,
ATC-Code: H05BX01

Wirkmechanismus

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

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 HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) war eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, welche Cinacalcet HCl 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.

Nebenschilddrüsenkarzinom und primärer Hyperparathyreoidismus

In einer Studie erhielten 46 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 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 12 dialysepflichtigen, pädiatrischen Patienten (Alter: 6-17 Jahre) mit chronischer Niereninsuffizienz nach einer oralen Einzeldosis von 15 mg untersucht. Die Mittelwerte für AUC und C_{max} (23,5 (Bereich: 7,22 bis 77,2) ng*Stunde/ml bzw. 7,26 (Bereich: 1,80 bis 17,4) ng/ml) lagen bei ca. 30% der mittleren AUC und C_{max}-Werte (33,6 (Bereich: 4,75 bis 66,9) ng*Stunde/ml bzw. 5,42 (Bereich: 1,41 bis 12,7) ng/ml), die in einer einzelnen Studie bei gesunden erwachsenen Probanden nach einer einzelnen 30 mg Dosis beobachtet wurden. Aufgrund der begrenzten Daten bei pädiatrischen Patienten kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei einer gegebenen Cinacalcet-Dosis bei leichteren/jüngeren pädiatrischen Patienten im Vergleich zu schwereren/älteren pädiatrischen Patienten zu einer

höheren Exposition kommt. Die Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten nach wiederholter Anwendung wurde nicht untersucht.

Rauchen

Die Clearance von Cinacalcet ist bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern, möglicherweise aufgrund der Induktion eines CYP1A2-vermittelten Metabolismus. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein, wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt oder aufhört, da sich dadurch die Cinacalcet-Plasmaspiegel verändern können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg und 90 mg Filmtabletten

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

Cinacalcet Mylan 30 mg Filmtabletten

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. Inhaber der Zulassung

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69 800 Saint Priest
Frankreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1054/001-004

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.