

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Mimpara 30 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett på 30 mg inneholder 2,74 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lysegrønn, oval, filmdrasjert tablett merket med “AMG” på den ene siden og “30” på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av sekundær hyperparatyreoidisme (HPT) hos pasienter med terminal nyresvikt (end-stage renal disease – ESRD) ved opprettholdt dialyseterapi.

Mimpara kan brukes som del av en behandling som inkluderer fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler, etter behov (se pkt. 5.1).

Reduksjon av hyperkalsemi hos pasienter med:

- kreft i biskjoldbruskkjertelen.
- primær HPT med indikasjon for paratyreoidektomi basert på serumkalsiumnivå (definert etter gjeldende retningslinjer for behandling), men hvor paratyreoidektomi ikke er klinisk relevant eller er kontraindisert.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Sekundær hyperparatyreoidisme

*Voksne og eldre (over 65 år)*

Anbefalt startdose for voksne er 30 mg én gang om dagen. Mimpara bør titreres hver andre til fjerde uke til en maksimal dose på 180 mg én gang om dagen, for å oppnå ønsket PTH (paratyreoideahormon) hos dialysepasienter med 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) for tilfredsstillende intakt PTH- (iPTH-) resultat. PTH-verdien bør vurderes minst 12 timer etter dosering med Mimpara. Sammenlign med aktuelle retningslinjer for behandling.

PTH-verdien bør måles én til fire uker etter start eller endret dosering av Mimpara. PTH-verdien bør kontrolleres ca. hver første til tredje måned under behandling. Det kan enten brukes intakt PTH (iPTH) eller biointakt PTH (biPTH) for å måle PTH-nivået. Behandling med Mimpara endrer ikke forholdet mellom iPTH og biPTH.

Under dosetitrering bør serumkalsiumnivået kontrolleres hyppig, samt innen én uke etter start eller endret dosering av Mimpara. Når vedlikeholdsdosen er fastsatt, bør serumkalsiumnivået måles ca. én gang i måneden. Hvis nivået av serumkalsium kommer under normal verdi, bør det iverksettes egnede tiltak, inkludert justering av samtidig terapi (se pkt. 4.4).

#### *Barn og ungdom*

Mimpara er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom pga. manglende data om sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4).

#### Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

##### *Voksne og eldre (over 65 år)*

Anbefalt startdose av Mimpara for voksne er 30 mg to ganger daglig. Doseringen av Mimpara bør titreres hver andre til fjerde uke ved sekvensielle doser på 30 mg to ganger daglig, 60 mg to ganger daglig, 90 mg to ganger daglig og 90 mg tre eller fire ganger daglig etter behov for å redusere serumkalsiumkonsentrasjon til eller under øvre normal verdi. Den maksimale dosen som ble brukt i den kliniske utprøvingen var 90 mg fire ganger daglig.

Serumkalsiumnivået bør måles innen én uke etter start eller endret dosering av Mimpara. Når opprettholdt dosering er fastsatt, bør serumkalsiumnivået måles hver andre til tredje måned. Etter titrering til maksimal dose Mimpara bør serumkalsium undersøkes periodisk; hvis klinisk relevante reduksjoner i serumkalsium ikke blir opprettholdt, bør seponering av Mimpara vurderes (se pkt. 5.1).

#### *Barn og ungdom*

Mimpara er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom pga. manglende data om sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4).

#### Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å endre startdosen. Mimpara bør brukes med forsiktighet til pasienter med moderat til sterkt nedsatt leverfunksjon, og behandlingen bør overvåkes nøye under dosetitrering og fortsatt behandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Administrasjonsmetode

Til peroral bruk. Det anbefales å ta Mimpara sammen med mat eller kort etter et måltid, da studier har vist at biotilgjengeligheten til cinacalcet økes når det tas samtidig med mat (se pkt. 5.2). Tablettene bør tas hele og ikke deles.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Serumkalsium

Pasienter med en serumkalsiumverdi (korrigert for albumin) under den laveste grensen for normal verdi, bør ikke behandles med Mimpara.

Det er rapportert livstruende hendelser og dødelig utfall forbundet med hypokalsemi hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med Mimpara. Tegn på hypokalsemi kan være parestesi, myalgi, kramper, tetani og konvulsjoner. Reduksjoner i serumkalsium kan også forlenge QT-intervallet, noe som potensielt kan føre til ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi. Det er rapportert tilfeller av

QT-forlengelse og ventrikulær arytmi hos pasienter som ble behandlet med cinacalcet (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med andre risikofaktorer for QT-forlengelse, som pasienter med kjent kongenitalt langt QT-syndrom, eller pasienter som behandles med legemidler som er kjent for å forårsake QT-forlengelse.

Ettersom cinacalcet reduserer mengden serumkalsium, bør pasientene holdes under nøye oppsyn for å unngå hypokalsemi (se pkt. 4.2). Serumkalsium bør måles innen 1 uke etter igangsatt behandling med Mimpara eller etter dosejustering. Når vedlikeholdsdosen er fastsatt, bør serumkalsium måles ca en gang i måneden.

Dersom serumkalsiumnivåene faller under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og/eller det oppstår symptomer på hypokalsemi, anbefales følgende behandling:

Serumkalsiumverdi eller kliniske symptomer på hypokalsemi	Anbefalinger
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller ved tilstedeværelse av kliniske symptomer på hypokalsemi	Kalsiumholdige fosfatbindere, vitamin D-steroler og/eller justering av kalsiumkonsentrasjonene i dialysevæsken kan brukes til å øke serumkalsium i henhold til klinisk vurdering.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi til tross for forsøk på å øke serumkalsium	Reduser eller seponer dosen av Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi, og vitamin D kan ikke økes	Seponer Mimpara inntil serumkalsiumnivåene når 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og/eller symptomene på hypokalsemi har opphørt. Behandlingen bør gjenopptas med nest laveste dose av Mimpara.

Hos CKD-pasienter som fikk Mimpara, og fikk dialyse, hadde omkring 30 % av pasientene minst én serumkalsiumverdi under 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinacalcet er ikke indisert for CKD-pasienter som ikke får dialyse. Studier har vist at CKD-pasienter som ikke får dialyse og som behandles med cinacalcet, har økt risiko for hypokalsemi (serumnivå av kalsium < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) sammenlignet med cinacalcetbehandlede CKD-pasienter som får dialyse, noe som kan ha sammenheng med et lavere kalsiumnivå ved baseline og/eller residual nyrefunksjon.

### Kramper

I kliniske studier er det observert kramper hos 1,4 % av pasientene som fikk Mimpara, og hos 0,7 % av pasientene som fikk placebo. Mens grunnen til de rapporterte forskjellene i krampreprosenten ikke er kjent, er terskelverdien for kramper forminskert ved betydelig reduksjon av serumkalsiumnivået.

### Hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt

I perioden etter markedsføring av cinacalcet har det vært rapportert om enkelte, sjeldne tilfeller av hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon. En kausal sammenheng med cinacalcet kan ikke utelukkes fullstendig, og den kan være mediert av det reduserte kalsiumnivået i serum. Data fra kliniske studier viste at hypotensjon forekom hos 7 % av pasientene som fikk behandling med cinacalcet og 12 % av pasientene som fikk placebo. Hjertesvikt forekom hos 2 % av pasientene som fikk behandling med cinacalcet eller placebo.

### Generelt

Det er fare for adynamiske bensykdommer dersom PTH-verdiene kronisk ligger under omkring 1,5 ganger den øvre grensen av normalt iPTH-resultat. Dersom PTH-nivået synker under anbefalt verdi

hos pasienter som behandles med Mimpara, bør dosen av Mimpara og/eller vitamin D-steroler reduseres eller behandlingen bør avbrytes.

#### Testosteronnivå

Testosteronnivået er ofte lavere enn normalt hos pasienter med terminal nyresvikt. En klinisk studie av ESRD-pasienter på dialysebehandling viste at det frie testosteronnivået etter seks måneders behandling ble redusert med en medianverdi på 31,3 % hos pasienter som fikk Mimpara, og med en medianverdi på 16,3 % hos pasienter som fikk placebo. En åpen forlengelse av denne studien viste ingen ytterligere reduksjoner i fritt testosteron og totalt testosteron over en periode på tre år hos pasienter behandlet med Mimpara. Den medisinske betydningen av disse reduksjonene i serumtestosteronet er ikke kjent.

#### Nedsatt leverfunksjon

På grunn av risikoen for å utvikle to til fire ganger høyere plasmaverdier av cinacalcet hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt (Child-Pugh-klassifisering), bør Mimpara brukes med forsiktighet hos disse pasientene og behandlingen overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Laktose

Pasienter med de sjeldne arvelige lidelsene galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (the Lapp lactase deficiency) eller glukose/galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Hvordan andre legemidler virker på cinacalcet

Cinacalcet blir delvis metabolisert av CYP3A4-enzymet. Ved samtidig bruk av 200 mg ketokonazol, som er en sterk CYP3A4-hemmer, to ganger daglig, vil cinacalcetnivået omtrent fordobles. Det kan bli nødvendig å justere Mimpara-dosen hvis en pasient som bruker Mimpara, begynner eller avslutter behandlingen med en sterk hemmer (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller en induktor (f.eks. rifampicin) av dette enzymet.

*In vitro*-data indikerer at cinacalcet blir delvis metabolisert av CYP1A2. Røyking induserer CYP1A2; clearance for cinacalcet viste seg å være 36–38 % høyere hos røykere enn hos ikke-røykere. Virkningen av sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin) på plasmanivået av cinacalcet har ikke vært studert. Justering av dosen kan være nødvendig hvis en pasient begynner eller slutter å røyke eller hvis samtidig behandling med sterke CYP1A2-hemmere blir innledet eller seponert.

*Kalsiumkarbonat*: Samtidig bruk av kalsiumkarbonat (1500 mg enkel dose) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

*Sevelamer*: Samtidig bruk av sevelamer (2400 mg tre ganger daglig) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til cinacalcet.

*Pantoprazol*: Samtidig bruk av pantoprazol (80 mg en gang daglig) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

#### Hvordan cinacalcet virker på andre legemidler

Legemidler som er metabolisert av P450 2D6-enzymet (CYP2D6): Cinacalcet er en sterk CYP2D6-hemmer. Hvis en pasient bruker Mimpara sammen med et individuelt titrert legemiddel med liten terapeutisk indeks, som til en stor del blir metabolisert av CYP2D6 (f.eks. flekainid, propafenon,

metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin), kan det bli nødvendig å justere dosen av samtidig behandling.

*Desipramin:* Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet en gang daglig og 50 mg desipramin, som er et trisyklisk antidepressiv som primært metaboliseres av CYP2D6, økte nivået av desipramin betydelig med ca. 3,6 ganger (90 % CI 3,0; 4,4) hos raske omsettere av CYP2D6.

*Dekstrometorfan:* Gjentatte doser av 50 mg cinacalcet økte AUC for 30 mg dekstremetorfan (metaboliseres primært av CYP2D6) 11 ganger, hos raske omsettere av CYP2D6.

*Warfarin:* Inntak av flere cinacalcetdoser hadde ingen innvirkning på warfarins farmakokinetikk eller farmakodynamikk (som målt ved protrombintid og koagulasjonsfaktor VII).

Det faktum at cinacalcet ikke har noen innvirkning på farmakokinetikken til R- og S-warfarin, i tillegg til fraværet av autoinduksjon etter inntak av flere doser, tyder på at cinacalcet ikke er induktor av CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos mennesker.

*Midazolam:* Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) med peroralt administrert midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, endret ikke midazolams farmakokinetikk. Disse dataene tyder på at cinacalcet ikke vil påvirke farmakokinetikken til de legemiddelgruppene som metaboliseres via CYP3A4 og CYP3A5, slik som noen immunsupprimerende midler, som ciklosporin og takrolimus.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ikke kliniske data på bruk av cinacalcet hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på gravide, fødsel eller postnatal utvikling. Ingen embryo/fostertoksisitet ble vist i studier på drektige rotter og kaniner, med unntak av redusert fostervekt hos rotter ved doser forbundet med toksisitet hos moren (se pkt. 5.3). Mimpara bør bare brukes under graviditet dersom de potensielle fordelene er større enn risikoen fosteret utsettes for.

##### Amming

Det er ukjent om cinacalcet skilles ut i morsmelk hos mennesker. Cinacalcet skilles ut i melk hos ammende rotter som har et stort forhold mellom melk og plasma. Det bør foretas nøye vurdering av fordeler og ulemper for å avgjøre hvorvidt amming eller behandling med Mimpara bør avbrytes.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data om effekten av cinacalcet på fertiliteten. I dyreforsøk ble det ikke sett effekter på fertiliteten.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Enkelte bivirkninger kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

- a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

##### Sekundær hyperparatyreoidisme, kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

Basert på tilgjengelige data fra pasienter som fikk cinacalcet i placebokontrollerte studier og enkeltarm-studier, var de mest vanlige rapporterte bivirkningene kvalme og oppkast. Disse

bivirkningene var milde til moderate og forbigående hos flertallet av pasientene. Seponering av behandlingen som følge av bivirkninger skyldtes hovedsakelig kvalme og oppkast.

b) Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkninger som vurderes til i alle fall muligens å kunne tilskrive behandling med cinacalcet i placebokontrollerte studier og enkeltarm-studier basert på beste vurdering av årsakssammenheng, er ført opp nedenfor etter følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

Hyppigheten av bivirkninger fra kontrollerte kliniske studier og erfaringer etter markedsføring er:

MedDRA organklassesystem	Hyppighet	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige*	hypersensitivitetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	anoreksi
	Vanlige	redusert appetitt
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	kramper <sup>†</sup>
	Vanlige	svimmelhet
	Vanlige	parestesi
	Vanlige	hodepine
Hjertesykdommer	Ikke kjent*	forverring av hjertesvikt <sup>†</sup>
	Ikke kjent*	QT-forlengelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi <sup>†</sup>
Karsykdommer	Vanlige	hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	infeksjon i øvre luftveier
	Vanlige	dyspné
	Vanlige	hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	kvalme
	Svært vanlige	oppkast
	Vanlige	dyspepsi
	Vanlige	diaré
	Vanlige	abdominalsmerter
	Vanlige	abdominalsmerter – øvre del
	Vanlige	forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	myalgi
	Vanlige	muskelspasmer
	Vanlige	ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	asteni
Undersøkelser	Vanlige	hypokalsemi <sup>†</sup>
	Vanlige	hyperkalemi
	Vanlige	redusert testosteronnivå <sup>†</sup>

<sup>†</sup>se pkt. 4.4

\*se pkt. c

c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Hypersensitivitetsreaksjoner*

Det er observert hypersensitivitetsreaksjoner, inklusive angioødem og urtikaria, ved bruk av Mimpara etter markedsføring. Hyppigheten av de individuelt foretrukne begrepene, inklusive angioødem og urtikaria, kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data.

### *Hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt*

I overvåkingsperioden av legemiddelsikkerhet i perioden etter markedsføring har det vært rapportert om idiosynkratiske tilfeller av hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt hos cinacalcetbehandlede pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Frekvensen av bivirkningene kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data.

### *QT-forlengelse og ventrikulær arytmisk sekundært til hypokalsemi*

Det er observert QT-forlengelse og ventrikulær arytmisk sekundært til hypokalsemi ved bruk av Mimpara etter markedsføring. Frekvensen av bivirkningene kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data (se pkt. 4.4).

#### d) Pediatrisk populasjon

Mimpara er ikke indisert for bruk hos pediatriske pasienter. Sikkerheten og effekten av Mimpara i den pediatriske populasjonen er ikke fastslått. Et dødelig utfall ble rapportert hos en pediatrisk pasient med alvorlig hypokalsemi i en klinisk studie (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doser titrert opp til 300 mg daglig har trygt blitt administrert til pasienter på dialysebehandling.

Overdosering av Mimpara kan føre til hypokalsemi. I tilfeller av overdosering bør pasienten holdes under tett oppsikt for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på hypokalsemi, og behandlingen bør være symptomrettet og støttende. Etersom cinacalcet er sterkt proteinbundet, vil ikke hemodialyse være en effektiv behandling ved overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumhomeostase, antiparathyreoideahormoner, ATC-kode: H05BX01.

#### Virkningsmekanisme

Den kalsiumfølsomme reseptoren på overflaten av hovedcellen i biskjoldbruskkjertelen regulerer sekresjonen av PTH. Cinacalcet er et kalsiummimetisk virkestoff som reduserer PTH-verdien direkte ved å øke sensitiviteten til den kalsiumfølsomme reseptoren overfor ekstracellulært kalsium. Reduksjonen av PTH er knyttet til en samtidig reduksjon i serumkalsiumnivåene.

Reduksjon i PTH-nivået står i korrelasjon til cinacalcetkonsentrasjonen.

Når man har nådd steady state, vil konsentrasjonen av serumkalsium holde seg konstant i doseringsintervallet.



## Sekundær hyperparatyreoidisme

Det ble gjennomført tre dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier over en 6-månedersperiode hos ESRD-pasienter med ukontrollert sekundær HPT som fikk dialyse (n=1136). Demografi- og baselinekarakteristikker var representative for dialysepasientpopulasjonen med sekundær HPT. iPTH-konsentrasjonene ved baseline for disse tre studiene var på henholdsvis 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for cinacalcetgruppen og placebogruppen. 66 % av pasientene fikk vitamin D-steroler i begynnelsen av studien, og mer enn 90 % fikk fosfatbindere. De ble observert signifikant reduksjon i nivåene av iPTH, serumkalsiumfosforprodukter (Ca x P), kalsium og fosfor hos pasientene som ble behandlet med cinacalcet, sammenlignet med placebobehandlede pasienter som fikk standardbehandling. Resultatene var ensartede for alle de tre studiene. I hver av studiene ble primærendepunktet (andel pasienter med iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) oppnådd av 41 %, 46 %, og 35 % av pasientene som fikk cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 %, og 6 % av pasientene som fikk placebo. Omkring 60 % av de cinacalcetbehandlede pasientene oppnådde  $\geq$  30 % reduksjon av iPTH-nivået, og denne virkningen var lik uansett iPTH-nivåer ved baseline. Den gjennomsnittlige reduksjonen i Ca x P, kalsium og fosfor var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduksjonen av iPTH og Ca x P ble opprettholdt i opptil 12 måneder med behandling. Cinacalcet reduserte nivåene av iPTH, Ca x P, kalsium og fosfor uavhengig av iPTH- eller Ca x P-verdiene ved baseline, dialysemodaliteten (peritonealdialyse i forhold til hemodialyse), dialysevarighet og om det ble brukt vitamin D-steroler eller ikke.

De reduserte PTH-verdiene ble satt i sammenheng med ikke-signifikant reduksjon av benmetabolismeindikatorer (benspesifikke alkaliske fosfataser, N-telopeptid, bturnover og benfibrose). Sammenlignende data fra 6- og 12-måneders medisinske studier viste at Kaplan-Meier-målinger av benfraktur og paratyreoidektomi var lavere hos cinacalcetgruppen enn hos kontrollgruppen.

Studier på pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) og sekundær HPT som ikke fikk dialyse, indikerte at cinacalcet førte til reduserte PTH-nivåer i samme grad som hos pasienter med ESRD og sekundær HPT som fikk dialyse. Effekt, sikkerhet, optimale doser og behandlingsmål er imidlertid ikke fastsatt når det gjelder behandling av pasienter med nyresvikt som ikke får dialyse. Disse studiene viser at CKD-pasienter som ikke får dialyse og behandles med cinacalcet har større risiko for å få hypokalsemi enn cinacalcetbehandlede ESRD-pasienter som får dialyse, noe som kan ha sammenheng med et lavere kalsiumnivå ved baseline og/eller residual nyrefunksjon.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomisert, dobbeltblind klinisk studie som sammenlignet cinacalcet HCl versus placebo med tanke på reduksjon av risikoen for dødelighet av alle årsaker, samt kardiovaskulære hendelser, hos 3883 pasienter med sekundær HPT og CKD som mottok dialyse. Studien nådde ikke sin primære målsetting, som var å dokumentere redusert risiko for dødelighet av alle årsaker eller kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, hospitalisering for ustabil angina, hjertesvikt eller perifer vaskulær hendelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Etter korrigering for baseline-karakteristika i en sekundær analyse, var HR for det primære sammensatte endepunktet 0,88; 95 % KI: 0,79, 0,97.

## Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

I én studie fikk 46 pasienter (29 hadde kreft i biskjoldbruskkjertelen og 17 hadde primær HPT og alvorlig hyperkalsemi hvor paratyreoidektomi var mislykket eller kontraindisert) cinacalcet i opptil 3 år (gjennomsnittlig 328 dager for pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen og gjennomsnittlig 347 dager for pasienter med primær HPT). Cinacalcet ble gitt i doser fra 30 mg to ganger om dagen til 90 mg fire ganger om dagen. Hovedendepunktet i studien var en reduksjon av serumkalsium på  $\geq$  1 mg/dl ( $\geq$  0,25 mmol/l). Hos pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen sank gjennomsnittlig serumkalsiumverdi fra 14,1 mg/dl til 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l til 3,1 mmol/l), mens hos pasienter med primær HPT sank serumkalsiumverdien fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). 18 av de 29 pasientene (62 %) med kreft i biskjoldbruskkjertelen og 15 av 17 pasienter (88 %) med primær HPT oppnådde en reduksjon i serumkalsiumnivået på  $\geq$  1 mg/dl ( $\geq$  0,25 mmol/l).

En 28-ukers placebokontrollert studie inkluderte 67 pasienter med primær HPT som oppfylte kriteriene for paratyreoidektomi basert på korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon  $> 11,3$  mg/dl ( $2,82$  mmol/l), men  $\leq 12,5$  mg/dl ( $3,12$  mmol/l), men som ikke kunne få paratyreoidektomi. Oppstart med cinacalcet skjedde med en dose på 30 mg to ganger daglig og ble titrert til å opprettholde korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon innenfor referanseområdet. En signifikant høyere prosentandel av cinacalcet-behandlede pasienter oppnådde gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon  $\leq 10,3$  mg/dl ( $2,57$  mmol/l) og en nedgang på  $\geq 1$  mg/dl ( $0,25$  mmol/l) fra baseline i gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon, sammenliknet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 75,8 % mot 0 % og 84,8 % mot 5,9 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Ved peroral administrasjon av Mimpara oppnår man maksimal plasmakonsentrasjon av cinacalcet etter 2–6 timer. Basert på sammenligning mellom studier er den absolutte biotilgjengeligheten av cinacalcet hos fastende pasienter beregnet til ca. 20–25 %. Administrasjon av Mimpara i forbindelse med måltid viste en økning i biotilgjengeligheten av cinacalcet på ca 50–80 %. Økningen i plasmakonsentrasjon av cinacalcet er lik, uavhengig av fettinnholdet i maten.

Ved doser over 200 mg var absorpsjonen mettet, sannsynligvis på grunn av dårlig oppløselighet.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er høyt (ca. 1000 liter), noe som tyder på omfattende distribusjon. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner og distribueres minimalt til røde blodlegemer.

Etter absorpsjon reduseres cinacalcetkonsentrasjonen bifasisk med en innledende halveringstid på ca. 6 timer og en terminal halveringstid på 30–40 timer. Steady state-nivåer av cinacalcet oppnås innen 7 dager med minimal akkumulasjon. Farmakokinetikken til cinacalcet endrer seg ikke over tid.

### Biotransformasjon

Cinacalcet blir metabolisert av flere enzymer, hovedsakelig CYP3A4 og CYP1A2 (medvirkning av CYP1A2 er ikke klinisk bevist). De fleste sirkulerende metabolittene er inaktive.

Ifølge *in vitro*-data er cinacalcet en sterk CYP2D6-hemmer, men hemmer ingen andre CYP-enzymmer ved klinisk oppnådde konsentrasjoner, som CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, og er heller ikke en inducerer av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av en radioaktivt merket dose på 75 mg til friske frivillige testpersoner ble cinacalcet raskt og omfattende metabolisert ved oksidasjon etterfulgt av konjugasjon. Renal ekskresjon av metabolitter var den mest vanlige måten å eliminere radioaktiviteten på. Ca. 80 % av dosen ble utskilt i urinen, og 15 % i avføringen.

### Linearitet/ikke-linearitet

AUC og  $C_{\max}$  av cinacalcet øker omtrent lineært i doseområdet 30–180 mg én gang daglig.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Kort tid etter dosering begynner PTH å synke til nadir ca. 2–6 timer etter doseringen, som tilsvarer  $C_{\max}$  av cinacalcet. Etter hvert som cinacalcetnivået begynner å synke øker PTH-nivået frem til 12 timer etter dosering, deretter forblir PTH-suppresjonen omtrent konstant til slutten av

doseringsintervallet (én gang daglig). I kliniske studier av Mimpara ble PTH-nivåene målt på slutten av doseringsintervallet.

*Eldre personer:* Det er ikke påvist noen relevante forskjeller innen farmakokinetikken av cinacalcet sett i sammenheng med alder.

*Nyreinsuffisiens:* Den farmakokinetiske profilen til cinacalcet hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nyreinsuffisiens og hos pasienter med hemodialyse eller peritonealdialyse, kan sammenlignes med cinacalcets profil hos friske, frivillige testpersoner.

*Leverinsuffisiens:* Lett nedsatt leverfunksjon påvirker i liten grad farmakokinetikken til cinacalcet. Sammenlignet med tilfeller med normal leverfunksjon, er gjennomsnittlig AUC for cinacalcet omkring dobbelt så høy ved tilfeller av moderat nedsatt leverfunksjon, og omkring fire ganger så høy ved tilfeller av alvorlig nedsatt leverfunksjon. Gjennomsnittlig halveringstid for cinacalcet er forlenget med henholdsvis 33 % og 70 % hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Proteinbindingen av cinacalcet påvirkes ikke av nedsatt leverfunksjon. Ettersom dosene er titrert for hvert enkelt tilfelle på grunnlag av parametre for sikkerhet og effekt, er det ikke nødvendig å tilpasse dosering etter graden av leverinsuffisiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Kjønn:* Clearance for cinacalcet kan være lavere hos kvinner enn hos menn. Ettersom dosen blir titrert for hver pasient, er det ikke nødvendig med ytterligere justering etter kjønn.

*Pediatrik populasjon:* Farmakokinetikken til cinacalcet er undersøkt hos 12 pediatriske pasienter (6–17 år) med kronisk nyresykdom som fikk dialyse etter en enkelt, peroral dose på 15 mg. Gjennomsnittlige AUC- og  $C_{max}$ -verdier (henholdsvis 23,5 (område 7,22 til 77,2) ng\*t/ml og 7,26 (område 1,80 til 17,4) ng/ml) var innenfor omtrent 30 % av gjennomsnittene for AUC- og  $C_{max}$ -verdiene som ble observert ved en enkelt studie hos friske voksne etter en enkeltdose på 30 mg (henholdsvis 33,6 (område 4,75 til 66,9) ng\*t/ml og 5,42 (område 1,41 til 12,7) ng/ml). Fordi det foreligger begrensede data fra den pediatriske populasjonen, kan en ikke utelukke et potensiale for høyere eksponeringer hos lettere/ynge i forhold til tyngre/eldre pediatriske personer for en gitt dose cinacalcet. Farmakokinetikken hos pediatriske personer etter tilførsel av multiple doser er ikke studert.

*Røyking:* Clearance for cinacalcet er høyere hos røykere enn hos ikke-røykere, sannsynligvis pga. indusering av CYP1A2-relatert metabolisme. Hvis en pasient slutter eller begynner å røyke, kan plasmanivået av cinacalcet endre seg, og dosejustering bli nødvendig.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Cinacalcet var ikke teratogent hos kaniner ved en dose på 40 %, på AUC-basis, av maksimal dose for pasienter med sekundær HPT (180 mg daglig). Den ikke-teratogene dosen for rotter var 4,4 ganger større, på AUC-basis, enn maksimal dose for pasienter med sekundær HPT. Det ble ikke registrert noen effekt på fruktbarheten hos verken hunn- eller hannrotter ved doser på opptil det firedobbelte av en menneskelig dose på 180 mg/dag (sikkerhetsmarginen i den lille pasientpopulasjonen som får en maksimal medisinsk dose på 360 mg daglig vil være omtrent halvparten av den som ble gitt ovenfor).

Hos drektige rotter ble det observert små vektreduksjoner og et lavere matinntak ved den høyeste dosen. Det ble registrert redusert fostervekt ved dosering av drektige rotter med alvorlig hypokalsemi. Cinacalcet har vist seg å passere placentabarrieren hos kaniner.

Cinacalcet viste ingen gentoksisk eller kreftfremkallende virkning. Sikkerhetsmarginene fra toksikologistudiene er små på grunn av dosebegrensende hypokalsemi som ble observert i dyremodellene. Katarakter og uklarerheter på linsen i øyet ble observert ved studier av toksikologi og karsinogenitet der gjentatte doser ble gitt til gnagere, men ble ikke observert hos hunder eller aper eller i kliniske studier der dannelse av katarakt ble overvåket. Katarakter er kjent for å forekomme hos gnagere som resultat av hypokalsemi.

I *in vitro* studier var IC<sub>50</sub>-verdiene for serotonintransportør og K<sub>ATP</sub>-kanaler henholdsvis 7 og 12 ganger høyere enn EC<sub>50</sub>-verdien for kalsiumreseptoren ved like forsøksbetingelser. Den kliniske relevansen er ukjent, men muligheten for cinacalcet å reagere med disse sekundære mål kan ikke utelukkes helt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Pregelantinisert maisstivelse  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Povidon  
Krysspovidon  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Tablettdrasjering

Karnaubavoks  
Grønn opadry II: (Laktosemonohydrat, hypromellose, titandioksid (E 171), glyseroltriacetat, indigokarmin (E 132) og gult jernoksid (E 172))  
Klar opadry: (hypromellose og makrogol)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Blisterpakning: 5 år.  
Boks: 5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aclar/PVC/PVAc/aluminiumsblisterpakning med 14 tabletter. Hver eske inneholder enten 1 blisterpakning (14 tabletter), 2 blisterpakninger (28 tabletter) eller 6 blisterpakninger (84 tabletter).

Boksen er av polyetylen med høy tetthet (High Density Polyethylene – HDPE), og består av en bomullsring samt et barnesikret lokk av polypropylen med induksjonsslukning, pakket i eske. Hver boks inneholder 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/001 – eske med 14 tabletter  
EU/1/04/292/002 – eske med 28 tabletter  
EU/1/04/292/003 – eske med 84 tabletter  
EU/1/04/292/004 – flaske med 30 tabletter

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. oktober 2004  
Dato for siste fornyelse: 23. september 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Mimpara 60 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett på 60 mg inneholder 5,47 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lysegrønn, oval, filmdrasjert tablett merket med “AMG” på den ene siden og “60” på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av sekundær hyperparatyreoidisme (HPT) hos pasienter med terminal nyresvikt (end-stage renal disease – ESRD) ved opprettholdt dialyseterapi.

Mimpara kan brukes som del av en behandling som inkluderer fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler, etter behov (se pkt. 5.1).

Reduksjon av hyperkalsemi hos pasienter med:

- kreft i biskjoldbruskkjertelen.
- primær HPT med indikasjon for paratyreoidektomi basert på serumkalsiumnivå (definert etter gjeldende retningslinjer for behandling), men hvor paratyreoidektomi ikke er klinisk relevant eller er kontraindisert.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Sekundær hyperparatyreoidisme

*Voksne og eldre (over 65 år)*

Anbefalt startdose for voksne er 30 mg én gang om dagen. Mimpara bør titreres hver andre til fjerde uke til en maksimal dose på 180 mg én gang om dagen, for å oppnå ønsket PTH (paratyreoideahormon) hos dialysepasienter med 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) for tilfredsstillende intakt PTH- (iPTH-) resultat. PTH-verdien bør vurderes minst 12 timer etter dosering med Mimpara. Sammenlign med aktuelle retningslinjer for behandling.

PTH-verdien bør måles én til fire uker etter start eller endret dosering av Mimpara. PTH-verdien bør kontrolleres ca. hver første til tredje måned under behandling. Det kan enten brukes intakt PTH (iPTH) eller biointakt PTH (biPTH) for å måle PTH-nivået. Behandling med Mimpara endrer ikke forholdet mellom iPTH og biPTH.

Under dosetitrering bør serumkalsiumnivået kontrolleres hyppig, samt innen én uke etter start eller endret dosering av Mimpara. Når vedlikeholdsdosen er fastsatt, bør serumkalsiumnivået måles ca. én gang i måneden. Hvis nivået av serumkalsium kommer under normal verdi, bør det iverksettes egnede tiltak, inkludert justering av samtidig terapi (se pkt. 4.4).

#### *Barn og ungdom*

Mimpara er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom pga. manglende data om sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4).

#### Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

##### *Voksne og eldre (over 65 år)*

Anbefalt startdose av Mimpara for voksne er 30 mg to ganger daglig. Doseringen av Mimpara bør titreres hver andre til fjerde uke ved sekvensielle doser på 30 mg to ganger daglig, 60 mg to ganger daglig, 90 mg to ganger daglig og 90 mg tre eller fire ganger daglig etter behov for å redusere serumkalsiumkonsentrasjon til eller under øvre normal verdi. Den maksimale dosen som ble brukt i den kliniske utprøvingen var 90 mg fire ganger daglig.

Serumkalsiumnivået bør måles innen én uke etter start eller endret dosering av Mimpara. Når opprettholdt dosering er fastsatt, bør serumkalsiumnivået måles hver andre til tredje måned. Etter titrering til maksimal dose Mimpara bør serumkalsium undersøkes periodisk; hvis klinisk relevante reduksjoner i serumkalsium ikke blir opprettholdt, bør seponering av Mimpara vurderes (se pkt. 5.1).

#### *Barn og ungdom*

Mimpara er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom pga. manglende data om sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4).

#### Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å endre startdosen. Mimpara bør brukes med forsiktighet til pasienter med moderat til sterkt nedsatt leverfunksjon, og behandlingen bør overvåkes nøye under dosetitrering og fortsatt behandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Administrasjonsmetode

Til peroral bruk. Det anbefales å ta Mimpara sammen med mat eller kort etter et måltid, da studier har vist at biotilgjengeligheten til cinacalcet økes når det tas samtidig med mat (se pkt. 5.2). Tablettene bør tas hele og ikke deles.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Serumkalsium

Pasienter med en serumkalsiumverdi (korrigert for albumin) under den laveste grensen for normal verdi, bør ikke behandles med Mimpara.

Det er rapportert livstruende hendelser og dødelig utfall forbundet med hypokalsemi hos voksne og pедиатriske pasienter behandlet med Mimpara. Tegn på hypokalsemi kan være parestesi, myalgi, kramper, tetani og konvulsjoner. Reduksjoner i serumkalsium kan også forlenge QT-intervallet, noe som potensielt kan føre til ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi. Det er rapportert tilfeller av

QT-forlengelse og ventrikulær arytmi hos pasienter som ble behandlet med cinacalcet (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med andre risikofaktorer for QT-forlengelse, som pasienter med kjent kongenitalt langt QT-syndrom, eller pasienter som behandles med legemidler som er kjent for å forårsake QT-forlengelse.

Ettersom cinacalcet reduserer mengden serumkalsium, bør pasientene holdes under nøye oppsyn for å unngå hypokalsemi (se pkt. 4.2). Serumkalsium bør måles innen 1 uke etter igangsatt behandling med Mimpara eller etter dosejustering. Når vedlikeholdsdosen er fastsatt, bør serumkalsium måles ca en gang i måneden.

Dersom serumkalsiumnivåene faller under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og/eller det oppstår symptomer på hypokalsemi, anbefales følgende behandling:

Serumkalsiumverdi eller kliniske symptomer på hypokalsemi	Anbefalinger
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller ved tilstedeværelse av kliniske symptomer på hypokalsemi	Kalsiumholdige fosfatbindere, vitamin D-steroler og/eller justering av kalsiumkonsentrasjonene i dialysevæsken kan brukes til å øke serumkalsium i henhold til klinisk vurdering.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi til tross for forsøk på å øke serumkalsium	Reduser eller seponer dosen av Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi, og vitamin D kan ikke økes	Seponer Mimpara inntil serumkalsiumnivåene når 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og/eller symptomene på hypokalsemi har opphørt. Behandlingen bør gjenopptas med nest laveste dose av Mimpara.

Hos CKD-pasienter som fikk Mimpara, og fikk dialyse, hadde omkring 30 % av pasientene minst én serumkalsiumverdi under 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinacalcet er ikke indisert for CKD-pasienter som ikke får dialyse. Studier har vist at CKD-pasienter som ikke får dialyse og som behandles med cinacalcet, har økt risiko for hypokalsemi (serumnivå av kalsium < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) sammenlignet med cinacalcetbehandlede CKD-pasienter som får dialyse, noe som kan ha sammenheng med et lavere kalsiumnivå ved baseline og/eller residual nyrefunksjon.

### Kramper

I kliniske studier er det observert kramper hos 1,4 % av pasientene som fikk Mimpara, og hos 0,7 % av pasientene som fikk placebo. Mens grunnen til de rapporterte forskjellene i krampreprosenten ikke er kjent, er terskelverdien for kramper forminskert ved betydelig reduksjon av serumkalsiumnivået.

### Hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt

I perioden etter markedsføring av cinacalcet har det vært rapportert om enkelte, sjeldne tilfeller av hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon. En kausal sammenheng med cinacalcet kan ikke utelukkes fullstendig, og den kan være mediert av det reduserte kalsiumnivået i serum. Data fra kliniske studier viste at hypotensjon forekom hos 7 % av pasientene som fikk behandling med cinacalcet og 12 % av pasientene som fikk placebo. Hjertesvikt forekom hos 2 % av pasientene som fikk behandling med cinacalcet eller placebo.

### Generelt

Det er fare for adynamiske bensykdommer dersom PTH-verdiene kronisk ligger under omkring 1,5 ganger den øvre grensen av normalt iPTH-resultat. Dersom PTH-nivået synker under anbefalt verdi



hos pasienter som behandles med Mimpara, bør dosen av Mimpara og/eller vitamin D-steroler reduseres eller behandlingen bør avbrytes.

#### Testosteronnivå

Testosteronnivået er ofte lavere enn normalt hos pasienter med terminal nyresvikt. En klinisk studie av ESRD-pasienter på dialysebehandling viste at det frie testosteronnivået etter seks måneders behandling ble redusert med en medianverdi på 31,3 % hos pasienter som fikk Mimpara, og med en medianverdi på 16,3 % hos pasienter som fikk placebo. En åpen forlengelse av denne studien viste ingen ytterligere reduksjoner i fritt testosteron og totalt testosteron over en periode på tre år hos pasienter behandlet med Mimpara. Den medisinske betydningen av disse reduksjonene i serumtestosteronet er ikke kjent.

#### Nedsatt leverfunksjon

På grunn av risikoen for å utvikle to til fire ganger høyere plasmaverdier av cinacalcet hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt (Child-Pugh-klassifisering), bør Mimpara brukes med forsiktighet hos disse pasientene og behandlingen overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Laktose

Pasienter med de sjeldne arvelige lidelsene galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (the Lapp lactase deficiency) eller glukose/galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Hvordan andre legemidler virker på cinacalcet

Cinacalcet blir delvis metabolisert av CYP3A4-enzymet. Ved samtidig bruk av 200 mg ketokonazol, som er en sterk CYP3A4-hemmer, to ganger daglig, vil cinacalcetnivået omtrent fordobles. Det kan bli nødvendig å justere Mimpara-dosen hvis en pasient som bruker Mimpara, begynner eller avslutter behandlingen med en sterk hemmer (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller en induktor (f.eks. rifampicin) av dette enzymet.

*In vitro*-data indikerer at cinacalcet blir delvis metabolisert av CYP1A2. Røyking induserer CYP1A2; clearance for cinacalcet viste seg å være 36–38 % høyere hos røykere enn hos ikke-røykere. Virkningen av sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin) på plasmanivået av cinacalcet har ikke vært studert. Justering av dosen kan være nødvendig hvis en pasient begynner eller slutter å røyke eller hvis samtidig behandling med sterke CYP1A2-hemmere blir innledet eller seponert.

*Kalsiumkarbonat*: Samtidig bruk av kalsiumkarbonat (1500 mg enkel dose) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

*Sevelamer*: Samtidig bruk av sevelamer (2400 mg tre ganger daglig) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til cinacalcet.

*Pantoprazol*: Samtidig bruk av pantoprazol (80 mg en gang daglig) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

#### Hvordan cinacalcet virker på andre legemidler

Legemidler som er metabolisert av P450 2D6-enzymet (CYP2D6): Cinacalcet er en sterk CYP2D6-hemmer. Hvis en pasient bruker Mimpara sammen med et individuelt titrert legemiddel med liten terapeutisk indeks, som til en stor del blir metabolisert av CYP2D6 (f.eks. flekainid, propafenon,

metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin), kan det bli nødvendig å justere dosen av samtidig behandling.

*Desipramin:* Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet en gang daglig og 50 mg desipramin, som er et trisyklisk antidepressiv som primært metaboliseres av CYP2D6, økte nivået av desipramin betydelig med ca. 3,6 ganger (90 % CI 3,0; 4,4) hos raske omsettere av CYP2D6.

*Dekstrometorfan:* Gjentatte doser av 50 mg cinacalcet økte AUC for 30 mg dekstremetorfan (metaboliseres primært av CYP2D6) 11 ganger, hos raske omsettere av CYP2D6.

*Warfarin:* Inntak av flere cinacalcetdoser hadde ingen innvirkning på warfarins farmakokinetikk eller farmakodynamikk (som målt ved protrombintid og koagulasjonsfaktor VII).

Det faktum at cinacalcet ikke har noen innvirkning på farmakokinetikken til R- og S-warfarin, i tillegg til fraværet av autoinduksjon etter inntak av flere doser, tyder på at cinacalcet ikke er induktor av CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos mennesker.

*Midazolam:* Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) med peroralt administrert midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, endret ikke midazolams farmakokinetikk. Disse dataene tyder på at cinacalcet ikke vil påvirke farmakokinetikken til de legemiddelgruppene som metaboliseres via CYP3A4 og CYP3A5, slik som noen immunsupprimerende midler, som ciklosporin og takrolimus.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ikke kliniske data på bruk av cinacalcet hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på gravide, fødsel eller postnatal utvikling. Ingen embryo/fostertoksisitet ble vist i studier på drektige rotter og kaniner, med unntak av redusert fostervekt hos rotter ved doser forbundet med toksisitet hos moren (se pkt. 5.3). Mimpara bør bare brukes under graviditet dersom de potensielle fordelene er større enn risikoen fosteret utsettes for.

##### Amming

Det er ukjent om cinacalcet skilles ut i morsmelk hos mennesker. Cinacalcet skilles ut i melk hos ammende rotter som har et stort forhold mellom melk og plasma. Det bør foretas nøye vurdering av fordeler og ulemper for å avgjøre hvorvidt amming eller behandling med Mimpara bør avbrytes.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data om effekten av cinacalcet på fertiliteten. I dyreforsøk ble det ikke sett effekter på fertiliteten.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Enkelte bivirkninger kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

- a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

##### Sekundær hyperparatyreoidisme, kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

Basert på tilgjengelige data fra pasienter som fikk cinacalcet i placebokontrollerte studier og enkeltarm-studier, var de mest vanlige rapporterte bivirkningene kvalme og oppkast. Disse

bivirkningene var milde til moderate og forbigående hos flertallet av pasientene. Seponering av behandlingen som følge av bivirkninger skyldtes hovedsakelig kvalme og oppkast.

b) Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkninger som vurderes til i alle fall muligens å kunne tilskrive behandling med cinacalcet i placebokontrollerte studier og enkeltarm-studier basert på beste vurdering av årsakssammenheng, er ført opp nedenfor etter følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

Hyppigheten av bivirkninger fra kontrollerte kliniske studier og erfaringer etter markedsføring er:

MedDRA organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige*	hypersensitivitetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	anoreksi
	Vanlige	redusert appetitt
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	kramper <sup>†</sup>
	Vanlige	svimmelhet
	Vanlige	parestesi
	Vanlige	hodepine
Hjertesykdommer	Ikke kjent*	forverring av hjertesvikt <sup>†</sup>
	Ikke kjent*	QT-forlengelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi <sup>†</sup>
Karsykdommer	Vanlige	hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	infeksjon i øvre luftveier
	Vanlige	dyspné
	Vanlige	hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	kvalme
	Svært vanlige	oppkast
	Vanlige	dyspepsi
	Vanlige	diaré
	Vanlige	abdominalsmerter
	Vanlige	abdominalsmerter – øvre del
	Vanlige	forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	myalgi
	Vanlige	muskelspasmer
	Vanlige	ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	asteni
Undersøkelser	Vanlige	hypokalsemi <sup>†</sup>
	Vanlige	hyperkalemi
	Vanlige	redusert testosteronnivå <sup>†</sup>

<sup>†</sup>se pkt. 4.4

\*se pkt. c

c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Hypersensitivitetsreaksjoner*

Det er observert hypersensitivitetsreaksjoner, inklusive angioødem og urtikaria, ved bruk av Mimpara etter markedsføring. Hyppigheten av de individuelt foretrukne begrepene, inklusive angioødem og urtikaria, kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data.

### *Hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt*

I overvåkingsperioden av legemiddelsikkerhet i perioden etter markedsføring har det vært rapportert om idiosynkratiske tilfeller av hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt hos cinacalcetbehandlede pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Frekvensen av bivirkningene kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data.

### *QT-forlengelse og ventrikulær arytmisk sekundært til hypokalsemi*

Det er observert QT-forlengelse og ventrikulær arytmisk sekundært til hypokalsemi ved bruk av Mimpara etter markedsføring. Frekvensen av bivirkningene kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data (se pkt. 4.4).

#### d) Pediatrisk populasjon

Mimpara er ikke indisert for bruk hos pediatriske pasienter. Sikkerheten og effekten av Mimpara i den pediatriske populasjonen er ikke fastslått. Et dødelig utfall ble rapportert hos en pediatrisk pasient med alvorlig hypokalsemi i en klinisk studie (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doser titrert opp til 300 mg daglig har trygt blitt administrert til pasienter på dialysebehandling.

Overdosering av Mimpara kan føre til hypokalsemi. I tilfeller av overdosering bør pasienten holdes under tett oppsikt for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på hypokalsemi, og behandlingen bør være symptomrettet og støttende. Etersom cinacalcet er sterkt proteinbundet, vil ikke hemodialyse være en effektiv behandling ved overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumhomeostase, antiparathyreoideahormoner, ATC-kode: H05BX01.

#### Virkningsmekanisme

Den kalsiumfølsomme reseptoren på overflaten av hovedcellen i biskjoldbruskkjertelen regulerer sekresjonen av PTH. Cinacalcet er et kalsiummimetisk virkestoff som reduserer PTH-verdien direkte ved å øke sensitiviteten til den kalsiumfølsomme reseptoren overfor ekstracellulært kalsium. Reduksjonen av PTH er knyttet til en samtidig reduksjon i serumkalsiumnivåene.

Reduksjon i PTH-nivået står i korrelasjon til cinacalcetkonsentrasjonen.

Når man har nådd steady state, vil konsentrasjonen av serumkalsium holde seg konstant i doseringsintervallet.

## Sekundær hyperparatyreoidisme

Det ble gjennomført tre dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier over en 6-månedersperiode hos ESRD-pasienter med ukontrollert sekundær HPT som fikk dialyse (n=1136). Demografi- og baselinekarakteristikker var representative for dialysepasientpopulasjonen med sekundær HPT. iPTH-konsentrasjonene ved baseline for disse tre studiene var på henholdsvis 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for cinacalcetgruppen og placebogruppen. 66 % av pasientene fikk vitamin D-steroler i begynnelsen av studien, og mer enn 90 % fikk fosfatbindere. De ble observert signifikant reduksjon i nivåene av iPTH, serumkalsiumfosforprodukter (Ca x P), kalsium og fosfor hos pasientene som ble behandlet med cinacalcet, sammenlignet med placebobehandlede pasienter som fikk standardbehandling. Resultatene var ensartede for alle de tre studiene. I hver av studiene ble primærendepunktet (andel pasienter med iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) oppnådd av 41 %, 46 %, og 35 % av pasientene som fikk cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 %, og 6 % av pasientene som fikk placebo. Omkring 60 % av de cinacalcetbehandlede pasientene oppnådde  $\geq$  30 % reduksjon av iPTH-nivået, og denne virkningen var lik uansett iPTH-nivåer ved baseline. Den gjennomsnittlige reduksjonen i Ca x P, kalsium og fosfor var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduksjonen av iPTH og Ca x P ble opprettholdt i opptil 12 måneder med behandling. Cinacalcet reduserte nivåene av iPTH, Ca x P, kalsium og fosfor uavhengig av iPTH- eller Ca x P-verdiene ved baseline, dialysemodaliteten (peritonealdialyse i forhold til hemodialyse), dialysevarighet og om det ble brukt vitamin D-steroler eller ikke.

De reduserte PTH-verdiene ble satt i sammenheng med ikke-signifikant reduksjon av benmetabolismeindikatorer (benspesifikke alkaliske fosfataser, N-telopeptid, benturnover og benfibrose). Sammenlignende data fra 6- og 12-måneders medisinske studier viste at Kaplan-Meier-målinger av benfraktur og paratyreoidektomi var lavere hos cinacalcetgruppen enn hos kontrollgruppen.

Studier på pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) og sekundær HPT som ikke fikk dialyse, indikerte at cinacalcet førte til reduserte PTH-nivåer i samme grad som hos pasienter med ESRD og sekundær HPT som fikk dialyse. Effekt, sikkerhet, optimale doser og behandlingsmål er imidlertid ikke fastsatt når det gjelder behandling av pasienter med nyresvikt som ikke får dialyse. Disse studiene viser at CKD-pasienter som ikke får dialyse og behandles med cinacalcet har større risiko for å få hypokalsemi enn cinacalcetbehandlede ESRD-pasienter som får dialyse, noe som kan ha sammenheng med et lavere kalsiumnivå ved baseline og/eller residual nyrefunksjon.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomisert, dobbeltblind klinisk studie som sammenlignet cinacalcet HCl versus placebo med tanke på reduksjon av risikoen for dødelighet av alle årsaker, samt kardiovaskulære hendelser, hos 3883 pasienter med sekundær HPT og CKD som mottok dialyse. Studien nådde ikke sin primære målsetting, som var å dokumentere redusert risiko for dødelighet av alle årsaker eller kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, hospitalisering for ustabil angina, hjertesvikt eller perifer vaskulær hendelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Etter korrigering for baseline-karakteristika i en sekundær analyse, var HR for det primære sammensatte endepunktet 0,88; 95 % KI: 0,79, 0,97.

## Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

I én studie fikk 46 pasienter (29 hadde kreft i biskjoldbruskkjertelen og 17 hadde primær HPT og alvorlig hyperkalsemi hvor paratyreoidektomi var mislykket eller kontraindisert) cinacalcet i opptil 3 år (gjennomsnittlig 328 dager for pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen og gjennomsnittlig 347 dager for pasienter med primær HPT). Cinacalcet ble gitt i doser fra 30 mg to ganger om dagen til 90 mg fire ganger om dagen. Hovedendepunktet i studien var en reduksjon av serumkalsium på  $\geq$  1 mg/dl ( $\geq$  0,25 mmol/l). Hos pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen sank gjennomsnittlig serumkalsiumverdi fra 14,1 mg/dl til 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l til 3,1 mmol/l), mens hos pasienter med primær HPT sank serumkalsiumverdien fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). 18 av de 29 pasientene (62 %) med kreft i biskjoldbruskkjertelen og 15 av 17 pasienter (88 %) med primær HPT oppnådde en reduksjon i serumkalsiumnivået på  $\geq$  1 mg/dl ( $\geq$  0,25 mmol/l).

En 28-ukers placebokontrollert studie inkluderte 67 pasienter med primær HPT som oppfylte kriteriene for paratyreoidektomi basert på korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon  $> 11,3$  mg/dl ( $2,82$  mmol/l), men  $\leq 12,5$  mg/dl ( $3,12$  mmol/l), men som ikke kunne få paratyreoidektomi. Oppstart med cinacalcet skjedde med en dose på 30 mg to ganger daglig og ble titrert til å opprettholde korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon innenfor referanseområdet. En signifikant høyere prosentandel av cinacalcet-behandlede pasienter oppnådde gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon  $\leq 10,3$  mg/dl ( $2,57$  mmol/l) og en nedgang på  $\geq 1$  mg/dl ( $0,25$  mmol/l) fra baseline i gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon, sammenliknet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 75,8 % mot 0 % og 84,8 % mot 5,9 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Ved peroral administrasjon av Mimpara oppnår man maksimal plasmakonsentrasjon av cinacalcet etter 2–6 timer. Basert på sammenligning mellom studier er den absolutte biotilgjengeligheten av cinacalcet hos fastende pasienter beregnet til ca. 20–25 %. Administrasjon av Mimpara i forbindelse med måltid viste en økning i biotilgjengeligheten av cinacalcet på ca 50–80 %. Økningen i plasmakonsentrasjon av cinacalcet er lik, uavhengig av fettinnholdet i maten.

Ved doser over 200 mg var absorpsjonen mettet, sannsynligvis på grunn av dårlig oppløselighet.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er høyt (ca. 1000 liter), noe som tyder på omfattende distribusjon. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner og distribueres minimalt til røde blodlegemer.

Etter absorpsjon reduseres cinacalcetkonsentrasjonen bifasisk med en innledende halveringstid på ca. 6 timer og en terminal halveringstid på 30–40 timer. Steady state-nivåer av cinacalcet oppnås innen 7 dager med minimal akkumulasjon. Farmakokinetikken til cinacalcet endrer seg ikke over tid.

### Biotransformasjon

Cinacalcet blir metabolisert av flere enzymer, hovedsakelig CYP3A4 og CYP1A2 (medvirkning av CYP1A2 er ikke klinisk bevist). De fleste sirkulerende metabolittene er inaktive.

Ifølge *in vitro*-data er cinacalcet en sterk CYP2D6-hemmer, men hemmer ingen andre CYP-enzymmer ved klinisk oppnådde konsentrasjoner, som CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, og er heller ikke en inducerer av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av en radioaktivt merket dose på 75 mg til friske frivillige testpersoner ble cinacalcet raskt og omfattende metabolisert ved oksidasjon etterfulgt av konjugasjon. Renal ekskresjon av metabolitter var den mest vanlige måten å eliminere radioaktiviteten på. Ca. 80 % av dosen ble utskilt i urinen, og 15 % i avføringen.

### Linearitet/ikke-linearitet

AUC og  $C_{\max}$  av cinacalcet øker omtrent lineært i doseområdet 30–180 mg én gang daglig.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Kort tid etter dosering begynner PTH å synke til nadir ca. 2–6 timer etter doseringen, som tilsvarer  $C_{\max}$  av cinacalcet. Etter hvert som cinacalcetnivået begynner å synke øker PTH-nivået frem til 12 timer etter dosering, deretter forblir PTH-suppresjonen omtrent konstant til slutten av

doseringsintervallet (én gang daglig). I kliniske studier av Mimpara ble PTH-nivåene målt på slutten av doseringsintervallet.

*Eldre personer:* Det er ikke påvist noen relevante forskjeller innen farmakokinetikken av cinacalcet sett i sammenheng med alder.

*Nyreinsuffisiens:* Den farmakokinetiske profilen til cinacalcet hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nyreinsuffisiens og hos pasienter med hemodialyse eller peritonealdialyse, kan sammenlignes med cinacalcets profil hos friske, frivillige testpersoner.

*Leverinsuffisiens:* Lett nedsatt leverfunksjon påvirker i liten grad farmakokinetikken til cinacalcet. Sammenlignet med tilfeller med normal leverfunksjon, er gjennomsnittlig AUC for cinacalcet omkring dobbelt så høy ved tilfeller av moderat nedsatt leverfunksjon, og omkring fire ganger så høy ved tilfeller av alvorlig nedsatt leverfunksjon. Gjennomsnittlig halveringstid for cinacalcet er forlenget med henholdsvis 33 % og 70 % hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Proteinbindingen av cinacalcet påvirkes ikke av nedsatt leverfunksjon. Ettersom dosene er titrert for hvert enkelt tilfelle på grunnlag av parametre for sikkerhet og effekt, er det ikke nødvendig å tilpasse dosering etter graden av leverinsuffisiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Kjønn:* Clearance for cinacalcet kan være lavere hos kvinner enn hos menn. Ettersom dosen blir titrert for hver pasient, er det ikke nødvendig med ytterligere justering etter kjønn.

*Pediatrik populasjon:* Farmakokinetikken til cinacalcet er undersøkt hos 12 pediatriske pasienter (6–17 år) med kronisk nyresykdom som fikk dialyse etter en enkelt, peroral dose på 15 mg. Gjennomsnittlige AUC- og  $C_{max}$ -verdier (henholdsvis 23,5 (område 7,22 til 77,2) ng\*t/ml og 7,26 (område 1,80 til 17,4) ng/ml) var innenfor omtrent 30 % av gjennomsnittene for AUC- og  $C_{max}$ -verdiene som ble observert ved en enkelt studie hos friske voksne etter en enkeltdose på 30 mg (henholdsvis 33,6 (område 4,75 til 66,9) ng\*t/ml og 5,42 (område 1,41 til 12,7) ng/ml). Fordi det foreligger begrensede data fra den pediatriske populasjonen, kan en ikke utelukke et potensiale for høyere eksponeringer hos lettere/ynge i forhold til tyngre/eldre pediatriske personer for en gitt dose cinacalcet. Farmakokinetikken hos pediatriske personer etter tilførsel av multiple doser er ikke studert.

*Røyking:* Clearance for cinacalcet er høyere hos røykere enn hos ikke-røykere, sannsynligvis pga. indusering av CYP1A2-relatert metabolisme. Hvis en pasient slutter eller begynner å røyke, kan plasmanivået av cinacalcet endre seg, og dosejustering bli nødvendig.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Cinacalcet var ikke teratogent hos kaniner ved en dose på 40 %, på AUC-basis, av maksimal dose for pasienter med sekundær HPT (180 mg daglig). Den ikke-teratogene dosen for rotter var 4,4 ganger større, på AUC-basis, enn maksimal dose for pasienter med sekundær HPT. Det ble ikke registrert noen effekt på fruktbarheten hos verken hunn- eller hannrotter ved doser på opptil det firedobbelte av en menneskelig dose på 180 mg/dag (sikkerhetsmarginen i den lille pasientpopulasjonen som får en maksimal medisinsk dose på 360 mg daglig vil være omtrent halvparten av den som ble gitt ovenfor).

Hos drektige rotter ble det observert små vektreduksjoner og et lavere matinntak ved den høyeste dosen. Det ble registrert redusert fostervekt ved dosering av drektige rotter med alvorlig hypokalsemi. Cinacalcet har vist seg å passere placentabarrieren hos kaniner.

Cinacalcet viste ingen gentoksisk eller kreftfremkallende virkning. Sikkerhetsmarginene fra toksikologistudiene er små på grunn av dosebegrensende hypokalsemi som ble observert i dyremodellene. Katarakter og uklarerheter på linsen i øyet ble observert ved studier av toksikologi og karsinogenitet der gjentatte doser ble gitt til gnagere, men ble ikke observert hos hunder eller aper eller i kliniske studier der dannelse av katarakt ble overvåket. Katarakter er kjent for å forekomme hos gnagere som resultat av hypokalsemi.

I *in vitro* studier var IC<sub>50</sub>-verdiene for serotonintransportør og K<sub>ATP</sub>-kanaler henholdsvis 7 og 12 ganger høyere enn EC<sub>50</sub>-verdien for kalsiumreseptoren ved like forsøksbetingelser. Den kliniske relevansen er ukjent, men muligheten for cinacalcet å reagere med disse sekundære mål kan ikke utelukkes helt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Pregelantinisert maisstivelse  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Povidon  
Krysspovidon  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Tablettdrasjering

Karnaubavoks  
Grønn opadry II: (Laktosemonohydrat, hypromellose, titandioksid (E 171), glyseroltriacetat, indigokarmin (E 132) og gult jernoksid (E 172))  
Klar opadry: (hypromellose og makrogol)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Blisterpakning: 5 år.  
Boks: 5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aclar/PVC/PVAc/aluminiumsblisterpakning med 14 tabletter. Hver eske inneholder enten 1 blisterpakning (14 tabletter), 2 blisterpakninger (28 tabletter) eller 6 blisterpakninger (84 tabletter).

Boksen er av polyetylen med høy tetthet (High Density Polyethylene – HDPE), og består av en bomullsring samt et barnesikret lokk av polypropylen med induksjonsslukning, pakket i eske. Hver boks inneholder 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/005 – eske med 14 tabletter  
EU/1/04/292/006 – eske med 28 tabletter  
EU/1/04/292/007 – eske med 84 tabletter  
EU/1/04/292/008 – flaske med 30 tabletter

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. oktober 2004  
Dato for siste fornyelse: 23. september 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Mimpara 90 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett på 90 mg inneholder 8,21 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lysegrønn, oval, filmdrasjert tablett merket med “AMG” på den ene siden og “90” på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av sekundær hyperparatyreoidisme (HPT) hos pasienter med terminal nyresvikt (end-stage renal disease – ESRD) ved opprettholdt dialyseterapi.

Mimpara kan brukes som del av en behandling som inkluderer fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler, etter behov (se pkt. 5.1).

Reduksjon av hyperkalsemi hos pasienter med:

- kreft i biskjoldbruskkjertelen.
- primær HPT med indikasjon for paratyreoidektomi basert på serumkalsiumnivå (definert etter gjeldende retningslinjer for behandling), men hvor paratyreoidektomi ikke er klinisk relevant eller er kontraindisert.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Sekundær hyperparatyreoidisme

*Voksne og eldre (over 65 år)*

Anbefalt startdose for voksne er 30 mg én gang om dagen. Mimpara bør titreres hver andre til fjerde uke til en maksimal dose på 180 mg én gang om dagen, for å oppnå ønsket PTH (paratyreoideahormon) hos dialysepasienter med 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) for tilfredsstillende intakt PTH- (iPTH-) resultat. PTH-verdien bør vurderes minst 12 timer etter dosering med Mimpara. Sammenlign med aktuelle retningslinjer for behandling.

PTH-verdien bør måles én til fire uker etter start eller endret dosering av Mimpara. PTH-verdien bør kontrolleres ca. hver første til tredje måned under behandling. Det kan enten brukes intakt PTH (iPTH) eller biointakt PTH (biPTH) for å måle PTH-nivået. Behandling med Mimpara endrer ikke forholdet mellom iPTH og biPTH.

Under dosetitrering bør serumkalsiumnivået kontrolleres hyppig, samt innen én uke etter start eller endret dosering av Mimpara. Når vedlikeholdsdosen er fastsatt, bør serumkalsiumnivået måles ca. én gang i måneden. Hvis nivået av serumkalsium kommer under normal verdi, bør det iverksettes egnede tiltak, inkludert justering av samtidig terapi (se pkt. 4.4).

#### *Barn og ungdom*

Mimpara er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom pga. manglende data om sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4).

#### Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

##### *Voksne og eldre (over 65 år)*

Anbefalt startdose av Mimpara for voksne er 30 mg to ganger daglig. Doseringen av Mimpara bør titreres hver andre til fjerde uke ved sekvensielle doser på 30 mg to ganger daglig, 60 mg to ganger daglig, 90 mg to ganger daglig og 90 mg tre eller fire ganger daglig etter behov for å redusere serumkalsiumkonsentrasjon til eller under øvre normal verdi. Den maksimale dosen som ble brukt i den kliniske utprøvingen var 90 mg fire ganger daglig.

Serumkalsiumnivået bør måles innen én uke etter start eller endret dosering av Mimpara. Når opprettholdt dosering er fastsatt, bør serumkalsiumnivået måles hver andre til tredje måned. Etter titrering til maksimal dose Mimpara bør serumkalsium undersøkes periodisk; hvis klinisk relevante reduksjoner i serumkalsium ikke blir opprettholdt, bør seponering av Mimpara vurderes (se pkt. 5.1).

#### *Barn og ungdom*

Mimpara er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom pga. manglende data om sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4).

#### Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å endre startdosen. Mimpara bør brukes med forsiktighet til pasienter med moderat til sterkt nedsatt leverfunksjon, og behandlingen bør overvåkes nøye under dosetitrering og fortsatt behandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Administrasjonsmetode

Til peroral bruk. Det anbefales å ta Mimpara sammen med mat eller kort etter et måltid, da studier har vist at biotilgjengeligheten til cinacalcet økes når det tas samtidig med mat (se pkt. 5.2). Tablettene bør tas hele og ikke deles.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Serumkalsium

Pasienter med en serumkalsiumverdi (korrigert for albumin) under den laveste grensen for normal verdi, bør ikke behandles med Mimpara.

Det er rapportert livstruende hendelser og dødelig utfall forbundet med hypokalsemi hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med Mimpara. Tegn på hypokalsemi kan være parestesi, myalgi, kramper, tetani og konvulsjoner. Reduksjoner i serumkalsium kan også forlenge QT-intervallet, noe som potensielt kan føre til ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi. Det er rapportert tilfeller av

QT-forlengelse og ventrikulær arytmi hos pasienter som ble behandlet med cinacalcet (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med andre risikofaktorer for QT-forlengelse, som pasienter med kjent kongenitalt langt QT-syndrom, eller pasienter som behandles med legemidler som er kjent for å forårsake QT-forlengelse.

Ettersom cinacalcet reduserer mengden serumkalsium, bør pasientene holdes under nøye oppsyn for å unngå hypokalsemi (se pkt. 4.2). Serumkalsium bør måles innen 1 uke etter igangsatt behandling med Mimpara eller etter dosejustering. Når vedlikeholdsdosen er fastsatt, bør serumkalsium måles ca en gang i måneden.

Dersom serumkalsiumnivåene faller under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og/eller det oppstår symptomer på hypokalsemi, anbefales følgende behandling:

Serumkalsiumverdi eller kliniske symptomer på hypokalsemi	Anbefalinger
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller ved tilstedeværelse av kliniske symptomer på hypokalsemi	Kalsiumholdige fosfatbindere, vitamin D-steroler og/eller justering av kalsiumkonsentrasjonene i dialysevæsken kan brukes til å øke serumkalsium i henhold til klinisk vurdering.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi til tross for forsøk på å øke serumkalsium	Reduser eller seponer dosen av Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi, og vitamin D kan ikke økes	Seponer Mimpara inntil serumkalsiumnivåene når 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og/eller symptomene på hypokalsemi har opphørt. Behandlingen bør gjenopptas med nest laveste dose av Mimpara.

Hos CKD-pasienter som fikk Mimpara, og fikk dialyse, hadde omkring 30 % av pasientene minst én serumkalsiumverdi under 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinacalcet er ikke indisert for CKD-pasienter som ikke får dialyse. Studier har vist at CKD-pasienter som ikke får dialyse og som behandles med cinacalcet, har økt risiko for hypokalsemi (serumnivå av kalsium < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) sammenlignet med cinacalcetbehandlede CKD-pasienter som får dialyse, noe som kan ha sammenheng med et lavere kalsiumnivå ved baseline og/eller residual nyrefunksjon.

### Kramper

I kliniske studier er det observert kramper hos 1,4 % av pasientene som fikk Mimpara, og hos 0,7 % av pasientene som fikk placebo. Mens grunnen til de rapporterte forskjellene i krampreprosenten ikke er kjent, er terskelverdien for kramper forminskert ved betydelig reduksjon av serumkalsiumnivået.

### Hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt

I perioden etter markedsføring av cinacalcet har det vært rapportert om enkelte, sjeldne tilfeller av hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon. En kausal sammenheng med cinacalcet kan ikke utelukkes fullstendig, og den kan være mediert av det reduserte kalsiumnivået i serum. Data fra kliniske studier viste at hypotensjon forekom hos 7 % av pasientene som fikk behandling med cinacalcet og 12 % av pasientene som fikk placebo. Hjertesvikt forekom hos 2 % av pasientene som fikk behandling med cinacalcet eller placebo.

### Generelt

Det er fare for adynamiske bensykdommer dersom PTH-verdiene kronisk ligger under omkring 1,5 ganger den øvre grensen av normalt iPTH-resultat. Dersom PTH-nivået synker under anbefalt verdi

hos pasienter som behandles med Mimpara, bør dosen av Mimpara og/eller vitamin D-steroler reduseres eller behandlingen bør avbrytes.

#### Testosteronnivå

Testosteronnivået er ofte lavere enn normalt hos pasienter med terminal nyresvikt. En klinisk studie av ESRD-pasienter på dialysebehandling viste at det frie testosteronnivået etter seks måneders behandling ble redusert med en medianverdi på 31,3 % hos pasienter som fikk Mimpara, og med en medianverdi på 16,3 % hos pasienter som fikk placebo. En åpen forlengelse av denne studien viste ingen ytterligere reduksjoner i fritt testosteron og totalt testosteron over en periode på tre år hos pasienter behandlet med Mimpara. Den medisinske betydningen av disse reduksjonene i serumtestosteronet er ikke kjent.

#### Nedsatt leverfunksjon

På grunn av risikoen for å utvikle to til fire ganger høyere plasmaverdier av cinacalcet hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt (Child-Pugh-klassifisering), bør Mimpara brukes med forsiktighet hos disse pasientene og behandlingen overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Laktose

Pasienter med de sjeldne arvelige lidelsene galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (the Lapp lactase deficiency) eller glukose/galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Hvordan andre legemidler virker på cinacalcet

Cinacalcet blir delvis metabolisert av CYP3A4-enzymet. Ved samtidig bruk av 200 mg ketokonazol, som er en sterk CYP3A4-hemmer, to ganger daglig, vil cinacalcetnivået omtrent fordobles. Det kan bli nødvendig å justere Mimpara-dosen hvis en pasient som bruker Mimpara, begynner eller avslutter behandlingen med en sterk hemmer (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller en induktor (f.eks. rifampicin) av dette enzymet.

*In vitro*-data indikerer at cinacalcet blir delvis metabolisert av CYP1A2. Røyking induserer CYP1A2; clearance for cinacalcet viste seg å være 36–38 % høyere hos røykere enn hos ikke-røykere. Virkningen av sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin) på plasmanivået av cinacalcet har ikke vært studert. Justering av dosen kan være nødvendig hvis en pasient begynner eller slutter å røyke eller hvis samtidig behandling med sterke CYP1A2-hemmere blir innledet eller seponert.

*Kalsiumkarbonat*: Samtidig bruk av kalsiumkarbonat (1500 mg enkel dose) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

*Sevelamer*: Samtidig bruk av sevelamer (2400 mg tre ganger daglig) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til cinacalcet.

*Pantoprazol*: Samtidig bruk av pantoprazol (80 mg en gang daglig) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

#### Hvordan cinacalcet virker på andre legemidler

Legemidler som er metabolisert av P450 2D6-enzymet (CYP2D6): Cinacalcet er en sterk CYP2D6-hemmer. Hvis en pasient bruker Mimpara sammen med et individuelt titrert legemiddel med liten terapeutisk indeks, som til en stor del blir metabolisert av CYP2D6 (f.eks. flekainid, propafenon,

metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin), kan det bli nødvendig å justere dosen av samtidig behandling.

*Desipramin:* Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet en gang daglig og 50 mg desipramin, som er et trisyklisk antidepressiv som primært metaboliseres av CYP2D6, økte nivået av desipramin betydelig med ca. 3,6 ganger (90 % CI 3,0; 4,4) hos raske omsettere av CYP2D6.

*Dekstrometorfan:* Gjentatte doser av 50 mg cinacalcet økte AUC for 30 mg dekstremetorfan (metaboliseres primært av CYP2D6) 11 ganger, hos raske omsettere av CYP2D6.

*Warfarin:* Inntak av flere cinacalcetdoser hadde ingen innvirkning på warfarins farmakokinetikk eller farmakodynamikk (som målt ved protrombintid og koagulasjonsfaktor VII).

Det faktum at cinacalcet ikke har noen innvirkning på farmakokinetikken til R- og S-warfarin, i tillegg til fraværet av autoinduksjon etter inntak av flere doser, tyder på at cinacalcet ikke er induktor av CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos mennesker.

*Midazolam:* Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) med peroralt administrert midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, endret ikke midazolams farmakokinetikk. Disse dataene tyder på at cinacalcet ikke vil påvirke farmakokinetikken til de legemiddelgruppene som metaboliseres via CYP3A4 og CYP3A5, slik som noen immunsupprimerende midler, som ciklosporin og takrolimus.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ikke kliniske data på bruk av cinacalcet hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på gravide, fødsel eller postnatal utvikling. Ingen embryo/fostertoksisitet ble vist i studier på drektige rotter og kaniner, med unntak av redusert fostervekt hos rotter ved doser forbundet med toksisitet hos moren (se pkt. 5.3). Mimpara bør bare brukes under graviditet dersom de potensielle fordelene er større enn risikoen fosteret utsettes for.

##### Amming

Det er ukjent om cinacalcet skilles ut i morsmelk hos mennesker. Cinacalcet skilles ut i melk hos ammende rotter som har et stort forhold mellom melk og plasma. Det bør foretas nøye vurdering av fordeler og ulemper for å avgjøre hvorvidt amming eller behandling med Mimpara bør avbrytes.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data om effekten av cinacalcet på fertiliteten. I dyreforsøk ble det ikke sett effekter på fertiliteten.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Enkelte bivirkninger kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

- a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

##### Sekundær hyperparatyreoidisme, kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

Basert på tilgjengelige data fra pasienter som fikk cinacalcet i placebokontrollerte studier og enkeltarm-studier, var de mest vanlige rapporterte bivirkningene kvalme og oppkast. Disse

bivirkningene var milde til moderate og forbigående hos flertallet av pasientene. Seponering av behandlingen som følge av bivirkninger skyldtes hovedsakelig kvalme og oppkast.

b) Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkninger som vurderes til i alle fall muligens å kunne tilskrive behandling med cinacalcet i placebokontrollerte studier og enkeltarm-studier basert på beste vurdering av årsakssammenheng, er ført opp nedenfor etter følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

Hyppigheten av bivirkninger fra kontrollerte kliniske studier og erfaringer etter markedsføring er:

MedDRA organklassesystem	Hyppighet	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige*	hypersensitivitetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	anoreksi
	Vanlige	redusert appetitt
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	kramper <sup>†</sup>
	Vanlige	svimmelhet
	Vanlige	parestesi
	Vanlige	hodepine
Hjertesykdommer	Ikke kjent*	forverring av hjertesvikt <sup>†</sup>
	Ikke kjent*	QT-forlengelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi <sup>†</sup>
Karsykdommer	Vanlige	hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	infeksjon i øvre luftveier
	Vanlige	dyspné
	Vanlige	hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	kvalme
	Svært vanlige	oppkast
	Vanlige	dyspepsi
	Vanlige	diaré
	Vanlige	abdominalsmerter
	Vanlige	abdominalsmerter – øvre del
	Vanlige	forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	myalgi
	Vanlige	muskelspasmer
	Vanlige	ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	asteni
Undersøkelser	Vanlige	hypokalsemi <sup>†</sup>
	Vanlige	hyperkalemi
	Vanlige	redusert testosteronnivå <sup>†</sup>

<sup>†</sup>se pkt. 4.4

\*se pkt. c

c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Hypersensitivitetsreaksjoner*

Det er observert hypersensitivitetsreaksjoner, inklusive angioødem og urtikaria, ved bruk av Mimpara etter markedsføring. Hyppigheten av de individuelt foretrukne begrepene, inklusive angioødem og urtikaria, kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data.

### *Hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt*

I overvåkingsperioden av legemiddelsikkerhet i perioden etter markedsføring har det vært rapportert om idiosynkratiske tilfeller av hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt hos cinacalcetbehandlede pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Frekvensen av bivirkningene kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data.

### *QT-forlengelse og ventrikulær arytmie sekundært til hypokalsemi*

Det er observert QT-forlengelse og ventrikulær arytmie sekundært til hypokalsemi ved bruk av Mimpara etter markedsføring. Frekvensen av bivirkningene kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data (se pkt. 4.4).

#### d) Pediatrisk populasjon

Mimpara er ikke indisert for bruk hos pediatriske pasienter. Sikkerheten og effekten av Mimpara i den pediatriske populasjonen er ikke fastslått. Et dødelig utfall ble rapportert hos en pediatrisk pasient med alvorlig hypokalsemi i en klinisk studie (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doser titrert opp til 300 mg daglig har trygt blitt administrert til pasienter på dialysebehandling.

Overdosering av Mimpara kan føre til hypokalsemi. I tilfeller av overdosering bør pasienten holdes under tett oppsikt for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på hypokalsemi, og behandlingen bør være symptomrettet og støttende. Ettersom cinacalcet er sterkt proteinbundet, vil ikke hemodialyse være en effektiv behandling ved overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumhomeostase, antiparathyreoideahormoner, ATC-kode: H05BX01.

#### Virkningsmekanisme

Den kalsiumfølsomme reseptoren på overflaten av hovedcellen i biskjoldbruskkjertelen regulerer sekresjonen av PTH. Cinacalcet er et kalsiummimetisk virkestoff som reduserer PTH-verdien direkte ved å øke sensitiviteten til den kalsiumfølsomme reseptoren overfor ekstracellulært kalsium. Reduksjonen av PTH er knyttet til en samtidig reduksjon i serumkalsiumnivåene.

Reduksjon i PTH-nivået står i korrelasjon til cinacalcetkonsentrasjonen.

Når man har nådd steady state, vil konsentrasjonen av serumkalsium holde seg konstant i doseringsintervallet.



## Sekundær hyperparatyreoidisme

Det ble gjennomført tre dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier over en 6-månedersperiode hos ESRD-pasienter med ukontrollert sekundær HPT som fikk dialyse (n=1136). Demografi- og baselinekarakteristikker var representative for dialysepasientpopulasjonen med sekundær HPT. iPTH-konsentrasjonene ved baseline for disse tre studiene var på henholdsvis 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for cinacalcetgruppen og placebogruppen. 66 % av pasientene fikk vitamin D-steroler i begynnelsen av studien, og mer enn 90 % fikk fosfatbindere. De ble observert signifikant reduksjon i nivåene av iPTH, serumkalsiumfosforprodukter (Ca x P), kalsium og fosfor hos pasientene som ble behandlet med cinacalcet, sammenlignet med placebobehandlede pasienter som fikk standardbehandling. Resultatene var ensartede for alle de tre studiene. I hver av studiene ble primærendepunktet (andel pasienter med iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) oppnådd av 41 %, 46 %, og 35 % av pasientene som fikk cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 %, og 6 % av pasientene som fikk placebo. Omkring 60 % av de cinacalcetbehandlede pasientene oppnådde  $\geq$  30 % reduksjon av iPTH-nivået, og denne virkningen var lik uansett iPTH-nivåer ved baseline. Den gjennomsnittlige reduksjonen i Ca x P, kalsium og fosfor var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduksjonen av iPTH og Ca x P ble opprettholdt i opptil 12 måneder med behandling. Cinacalcet reduserte nivåene av iPTH, Ca x P, kalsium og fosfor uavhengig av iPTH- eller Ca x P-verdiene ved baseline, dialysemodaliteten (peritonealdialyse i forhold til hemodialyse), dialysevarighet og om det ble brukt vitamin D-steroler eller ikke.

De reduserte PTH-verdiene ble satt i sammenheng med ikke-signifikant reduksjon av benmetabolismeindikatorer (benspesifikke alkaliske fosfataser, N-telopeptid, bturnover og benfibrose). Sammenlignende data fra 6- og 12-måneders medisinske studier viste at Kaplan-Meier-målinger av benfraktur og paratyreoidektomi var lavere hos cinacalcetgruppen enn hos kontrollgruppen.

Studier på pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) og sekundær HPT som ikke fikk dialyse, indikerte at cinacalcet førte til reduserte PTH-nivåer i samme grad som hos pasienter med ESRD og sekundær HPT som fikk dialyse. Effekt, sikkerhet, optimale doser og behandlingsmål er imidlertid ikke fastsatt når det gjelder behandling av pasienter med nyresvikt som ikke får dialyse. Disse studiene viser at CKD-pasienter som ikke får dialyse og behandles med cinacalcet har større risiko for å få hypokalsemi enn cinacalcetbehandlede ESRD-pasienter som får dialyse, noe som kan ha sammenheng med et lavere kalsiumnivå ved baseline og/eller residual nyrefunksjon.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomisert, dobbeltblind klinisk studie som sammenlignet cinacalcet HCl versus placebo med tanke på reduksjon av risikoen for dødelighet av alle årsaker, samt kardiovaskulære hendelser, hos 3883 pasienter med sekundær HPT og CKD som mottok dialyse. Studien nådde ikke sin primære målsetting, som var å dokumentere redusert risiko for dødelighet av alle årsaker eller kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, hospitalisering for ustabil angina, hjertesvikt eller perifer vaskulær hendelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Etter korrigering for baseline-karakteristika i en sekundær analyse, var HR for det primære sammensatte endepunktet 0,88; 95 % KI: 0,79, 0,97.

## Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

I én studie fikk 46 pasienter (29 hadde kreft i biskjoldbruskkjertelen og 17 hadde primær HPT og alvorlig hyperkalsemi hvor paratyreoidektomi var mislykket eller kontraindisert) cinacalcet i opptil 3 år (gjennomsnittlig 328 dager for pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen og gjennomsnittlig 347 dager for pasienter med primær HPT). Cinacalcet ble gitt i doser fra 30 mg to ganger om dagen til 90 mg fire ganger om dagen. Hovedendepunktet i studien var en reduksjon av serumkalsium på  $\geq$  1 mg/dl ( $\geq$  0,25 mmol/l). Hos pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen sank gjennomsnittlig serumkalsiumverdi fra 14,1 mg/dl til 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l til 3,1 mmol/l), mens hos pasienter med primær HPT sank serumkalsiumverdien fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). 18 av de 29 pasientene (62 %) med kreft i biskjoldbruskkjertelen og 15 av 17 pasienter (88 %) med primær HPT oppnådde en reduksjon i serumkalsiumnivået på  $\geq$  1 mg/dl ( $\geq$  0,25 mmol/l).

En 28-ukers placebokontrollert studie inkluderte 67 pasienter med primær HPT som oppfylte kriteriene for paratyreoidektomi basert på korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon  $> 11,3$  mg/dl ( $2,82$  mmol/l), men  $\leq 12,5$  mg/dl ( $3,12$  mmol/l), men som ikke kunne få paratyreoidektomi. Oppstart med cinacalcet skjedde med en dose på 30 mg to ganger daglig og ble titrert til å opprettholde korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon innenfor referanseområdet. En signifikant høyere prosentandel av cinacalcet-behandlede pasienter oppnådde gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon  $\leq 10,3$  mg/dl ( $2,57$  mmol/l) og en nedgang på  $\geq 1$  mg/dl ( $0,25$  mmol/l) fra baseline i gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon, sammenliknet med placebobehandlede pasienter (henholdsvis 75,8 % mot 0 % og 84,8 % mot 5,9 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Ved peroral administrasjon av Mimpara oppnår man maksimal plasmakonsentrasjon av cinacalcet etter 2–6 timer. Basert på sammenligning mellom studier er den absolutte biotilgjengeligheten av cinacalcet hos fastende pasienter beregnet til ca. 20–25 %. Administrasjon av Mimpara i forbindelse med måltid viste en økning i biotilgjengeligheten av cinacalcet på ca 50–80 %. Økningen i plasmakonsentrasjon av cinacalcet er lik, uavhengig av fettinnholdet i maten.

Ved doser over 200 mg var absorpsjonen mettet, sannsynligvis på grunn av dårlig oppløselighet.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er høyt (ca. 1000 liter), noe som tyder på omfattende distribusjon. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner og distribueres minimalt til røde blodlegemer.

Etter absorpsjon reduseres cinacalcetkonsentrasjonen bifasisk med en innledende halveringstid på ca. 6 timer og en terminal halveringstid på 30–40 timer. Steady state-nivåer av cinacalcet oppnås innen 7 dager med minimal akkumulasjon. Farmakokinetikken til cinacalcet endrer seg ikke over tid.

### Biotransformasjon

Cinacalcet blir metabolisert av flere enzymer, hovedsakelig CYP3A4 og CYP1A2 (medvirkning av CYP1A2 er ikke klinisk bevist). De fleste sirkulerende metabolittene er inaktive.

Ifølge *in vitro*-data er cinacalcet en sterk CYP2D6-hemmer, men hemmer ingen andre CYP-enzymmer ved klinisk oppnådde konsentrasjoner, som CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, og er heller ikke en inducerer av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av en radioaktivt merket dose på 75 mg til friske frivillige testpersoner ble cinacalcet raskt og omfattende metabolisert ved oksidasjon etterfulgt av konjugasjon. Renal ekskresjon av metabolitter var den mest vanlige måten å eliminere radioaktiviteten på. Ca. 80 % av dosen ble utskilt i urinen, og 15 % i avføringen.

### Linearitet/ikke-linearitet

AUC og  $C_{\max}$  av cinacalcet øker omtrent lineært i doseområdet 30–180 mg én gang daglig.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Kort tid etter dosering begynner PTH å synke til nadir ca. 2–6 timer etter doseringen, som tilsvarer  $C_{\max}$  av cinacalcet. Etter hvert som cinacalcetnivået begynner å synke øker PTH-nivået frem til 12 timer etter dosering, deretter forblir PTH-suppresjonen omtrent konstant til slutten av

doseringsintervallet (én gang daglig). I kliniske studier av Mimpara ble PTH-nivåene målt på slutten av doseringsintervallet.

*Eldre personer:* Det er ikke påvist noen relevante forskjeller innen farmakokinetikken av cinacalcet sett i sammenheng med alder.

*Nyreinsuffisiens:* Den farmakokinetiske profilen til cinacalcet hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nyreinsuffisiens og hos pasienter med hemodialyse eller peritonealdialyse, kan sammenlignes med cinacalcets profil hos friske, frivillige testpersoner.

*Leverinsuffisiens:* Lett nedsatt leverfunksjon påvirker i liten grad farmakokinetikken til cinacalcet. Sammenlignet med tilfeller med normal leverfunksjon, er gjennomsnittlig AUC for cinacalcet omkring dobbelt så høy ved tilfeller av moderat nedsatt leverfunksjon, og omkring fire ganger så høy ved tilfeller av alvorlig nedsatt leverfunksjon. Gjennomsnittlig halveringstid for cinacalcet er forlenget med henholdsvis 33 % og 70 % hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Proteinbindingen av cinacalcet påvirkes ikke av nedsatt leverfunksjon. Ettersom dosene er titrert for hvert enkelt tilfelle på grunnlag av parametre for sikkerhet og effekt, er det ikke nødvendig å tilpasse dosering etter graden av leverinsuffisiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Kjønn:* Clearance for cinacalcet kan være lavere hos kvinner enn hos menn. Ettersom dosen blir titrert for hver pasient, er det ikke nødvendig med ytterligere justering etter kjønn.

*Pediatrik populasjon:* Farmakokinetikken til cinacalcet er undersøkt hos 12 pediatriske pasienter (6–17 år) med kronisk nyresykdom som fikk dialyse etter en enkelt, peroral dose på 15 mg. Gjennomsnittlige AUC- og  $C_{max}$ -verdier (henholdsvis 23,5 (område 7,22 til 77,2) ng\*t/ml og 7,26 (område 1,80 til 17,4) ng/ml) var innenfor omtrent 30 % av gjennomsnittene for AUC- og  $C_{max}$ -verdiene som ble observert ved en enkelt studie hos friske voksne etter en enkeltdose på 30 mg (henholdsvis 33,6 (område 4,75 til 66,9) ng\*t/ml og 5,42 (område 1,41 til 12,7) ng/ml). Fordi det foreligger begrensede data fra den pediatriske populasjonen, kan en ikke utelukke et potensiale for høyere eksponeringer hos lettere/ynge i forhold til tyngre/eldre pediatriske personer for en gitt dose cinacalcet. Farmakokinetikken hos pediatriske personer etter tilførsel av multiple doser er ikke studert.

*Røyking:* Clearance for cinacalcet er høyere hos røykere enn hos ikke-røykere, sannsynligvis pga. indusering av CYP1A2-relatert metabolisme. Hvis en pasient slutter eller begynner å røyke, kan plasmanivået av cinacalcet endre seg, og dosejustering bli nødvendig.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Cinacalcet var ikke teratogent hos kaniner ved en dose på 40 %, på AUC-basis, av maksimal dose for pasienter med sekundær HPT (180 mg daglig). Den ikke-teratogene dosen for rotter var 4,4 ganger større, på AUC-basis, enn maksimal dose for pasienter med sekundær HPT. Det ble ikke registrert noen effekt på fruktbarheten hos verken hunn- eller hannrotter ved doser på opptil det firedobbelte av en menneskelig dose på 180 mg/dag (sikkerhetsmarginen i den lille pasientpopulasjonen som får en maksimal medisinsk dose på 360 mg daglig vil være omtrent halvparten av den som ble gitt ovenfor).

Hos drektige rotter ble det observert små vektreduksjoner og et lavere matinntak ved den høyeste dosen. Det ble registrert redusert fostervekt ved dosering av drektige rotter med alvorlig hypokalsemi. Cinacalcet har vist seg å passere placentabarrieren hos kaniner.

Cinacalcet viste ingen gentoksisk eller kreftfremkallende virkning. Sikkerhetsmarginene fra toksikologistudiene er små på grunn av dosebegrensende hypokalsemi som ble observert i dyremodellene. Katarakter og uklarerheter på linsen i øyet ble observert ved studier av toksikologi og karsinogenitet der gjentatte doser ble gitt til gnagere, men ble ikke observert hos hunder eller aper eller i kliniske studier der dannelse av katarakt ble overvåket. Katarakter er kjent for å forekomme hos gnagere som resultat av hypokalsemi.

I *in vitro* studier var  $IC_{50}$ -verdiene for serotonintransportør og  $K_{ATP}$ -kanaler henholdsvis 7 og 12 ganger høyere enn  $EC_{50}$ -verdien for kalsiumreseptoren ved like forsøksbetingelser. Den kliniske relevansen er ukjent, men muligheten for cinacalcet å reagere med disse sekundære mål kan ikke utelukkes helt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Pregelantinisert maisstivelse  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Povidon  
Krysspovidon  
Magnesiumstearat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Tablettdrasjering

Karnaubavoks  
Grønn opadry II: (Laktosemonohydrat, hypromellose, titandioksid (E 171), glyseroltriacetat, indigokarmin (E 132) og gult jernoksid (E 172))  
Klar opadry: (hypromellose og makrogol)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Blisterpakning: 5 år.  
Boks: 5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aclar/PVC/PVAc/aluminiumsblisterpakning med 14 tabletter. Hver eske inneholder enten 1 blisterpakning (14 tabletter), 2 blisterpakninger (28 tabletter) eller 6 blisterpakninger (84 tabletter).

Boksen er av polyetylen med høy tetthet (High Density Polyethylene – HDPE), og består av en bomullsring samt et barnesikret lokk av polypropylen med induksjonsslukning, pakket i eske. Hver boks inneholder 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/009 – eske med 14 tabletter  
EU/1/04/292/010 – eske med 28 tabletter  
EU/1/04/292/011 – eske med 84 tabletter  
EU/1/04/292/012 – flaske med 30 tabletter

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. oktober 2004  
Dato for siste fornyelse: 23. september 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### Legemiddelovervåkningssystem

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

### Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkningsplanen og andre oppfølgingsplaner, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimerings) er nådd
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

Innehaveren av markedsføringstillatelsen sender inn periodiske sikkerhetsrapporter (PSUR-er) årlig til CHMP ber om noe annet.

## **• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 30 mg tabletter, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter  
28 tabletter  
84 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/001 - eske med 14 tabletter  
EU/1/04/292/002 - eske med 28 tabletter  
EU/1/04/292/003 - eske med 84 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

mimpara 30

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

**GJENNOMTRYKKSPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 30 mg tablett  
Cinacalcet

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 30 mg tabletter, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Én flaske som inneholder 30 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

mimpara 30

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 30 mg tabletter, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 60 mg tablett, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tablett  
28 tablett  
84 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/005 - eske med 14 tabletter  
EU/1/04/292/006 - eske med 28 tabletter  
EU/1/04/292/007 - eske med 84 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

mimpara 60

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

**GJENNOMTRYKKSPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 60 mg tablett  
Cinacalcet

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 60 mg tabletter, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Én flaske som inneholder 30 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

mimpara 60

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 60 mg tablett, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 90 mg tablett, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tablett  
28 tablett  
84 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/009 - eske med 14 tabletter  
EU/1/04/292/010 - eske med 28 tabletter  
EU/1/04/292/011 - eske med 84 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

mimpara 90

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

**GJENNOMTRYKKSPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 90 mg tablett  
Cinacalcet

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 90 mg tabletter, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Én flaske som inneholder 30 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/012

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

mimpara 90

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mimpara 90 mg tablett, filmdrasjerte  
Cinacalcet

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til peroral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/292/012

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Mimpara 30 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Mimpara 60 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Mimpara 90 mg filmdrasjerte tabletter**  
cinacalcet

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Mimpara er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mimpara
3. Hvordan du bruker Mimpara
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mimpara
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Mimpara er, og hva det brukes mot**

Mimpara virker ved å kontrollere nivået av paratyreoideahormon (PTH), kalsium og fosfor i kroppen. Det skal fungere som behandling av sykdommer forårsaket av problemer med biskjoldbruskkjertelen. Biskjoldbruskkjertelen består av fire små kjertler som ligger i halsen ved siden av skjoldbruskkjertelen, og som produserer paratyreoideahormonet (PTH).

Mimpara brukes til:

- behandling av sekundær hyperparatyreoidisme hos pasienter med alvorlig nyresykdom som trenger dialyse for å rense blodet for avfallsstoffer.
- å redusere for mye kalsium i blodet (hyperkalsemi) hos pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen.
- å redusere for mye kalsium i blodet (hyperkalsemi) hos pasienter med primær hyperparatyreoidisme hvor biskjoldbruskkjertelen ikke kan fjernes.

Ved primær og sekundær hyperparatyreoidisme produserer biskjoldbruskkjertelene for mye PTH. "Primær" vil si at hyperparatyreoidismen ikke forårsakes av noen annen tilstand, og "sekundær" vil si at den forårsakes av en annen tilstand, f.eks. nyresykdom. Både primær og sekundær hyperparatyreoidisme kan føre til for lavt kalsiumnivå i skjelettet, som kan gi smerter i knokler og beinbrudd, hjerte-karsykdommer, nyresten, psykiske lidelser og koma.

### **2. Hva du må vite før du bruker Mimpara**

**Bruk ikke Mimpara:**

- Dersom du er allergisk overfor cinacalcet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Mimpara.



Snakk med legen din før du begynner å bruke Mimpara, hvis du har eller noensinne har hatt:

- **krampeanf** (anfall eller kramper). Risikoen for å få kramper er større hvis du har hatt det tidligere,
- **leversykdommer**,
- **hjertesvikt**.

Livstruende hendelser og dødsfall forbundet med lave kalsiumnivåer (hypokalsemi) har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med Mimpara.

Lave kalsiumnivåer kan virke inn på hjerterytmen. Informer legen dersom du opplever uvanlig raske eller kraftige hjerteslag, dersom du har problemer med hjerterytmen, eller dersom du tar medisiner som er kjent for å føre til problemer med hjerterytmen mens du tar Mimpara.

Se pkt. 4 for mer informasjon.

Snakk med legen din underveis i behandlingen med Mimpara:

- hvis du begynner eller slutter å røyke, da dette kan påvirke virkningen av Mimpara.

### **Barn og ungdom**

Barn under 18 år må ikke bruke Mimpara.

### **Andre legemidler og Mimpara**

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din dersom du bruker følgende legemidler.

Følgende legemidler kan ha betydning for hvordan Mimpara virker:

- legemidler som brukes til behandling av **hud- og soppinfeksjoner** (ketokonazol, itrakonazol og vorikonazol),
- legemidler som brukes til behandling av **bakterieinfeksjoner** (telitromycin, rifampicin og ciprofloksacin),
- et legemiddel som brukes til behandling av **HIV-infeksjon** og AIDS (ritonavir),
- et legemiddel som brukes til behandling av **depresjon** (fluvoksamin).

Mimpara kan ha betydning for hvordan følgende legemidler virker:

- legemidler som brukes mot **depresjon** (amitriptylin, desipramin, nortriptylin og klomipramin),
- et legemiddel som brukes mot **hoste** (dekstrometorfan),
- legemidler mot **hjerterytm**i (flekainid og propafenon),
- et legemiddel mot **høyt blodtrykk** (metoprolol).

### **Inntak av Mimpara sammen med mat og drikke**

Mimpara skal inntas sammen med eller kort tid etter et måltid.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Mimpara har ikke vært testet på gravide kvinner. Hvis du blir gravid, kan legen komme til å endre behandlingen, ettersom Mimpara kan skade det ufødte barnet.

Det er ukjent om Mimpara går over i morsmelk. Du og legen din må avklare om det er best å slutte med amming, eller avslutte behandlingen med Mimpara.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke utført studier av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har vært rapportert om svimmelhet og anfall hos pasienter som bruker Mimpara. Dersom du opplever dette, kan din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner påvirkes.

### **Mimpara inneholder laktose**

Hvis legen din har fortalt deg at du er allergisk overfor enkelte sukkerarter, bør du rådføre deg med lege før du bruker dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Mimpara**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen din forteller deg hvor mye Mimpara du skal bruke.

Mimpara skal inntas via munnen, sammen med eller kort tid etter et måltid. Tablettene bør inntas hele, de skal ikke deles.

Legen din vil ta regelmessige blodprøver under behandlingen for å følge utviklingen og justere dose etter behov.

#### Hvis du blir behandlet for sekundær hyperparatyroidisme

Den vanlige startdosen for Mimpara er 30 mg (én tablett) én gang om dagen.

#### Hvis du blir behandlet for kreft i biskjoldbruskkjertelen eller primær hyperparatyroidisme

Den vanlige startdosen for Mimpara er 30 mg (én tablett) to ganger om dagen.

### **Dersom du tar for mye av Mimpara**

Dersom du tar mer Mimpara enn foreskrevet, må du kontakte lege umiddelbart. Mulige tegn på overdosering omfatter nummenhet eller prikking rundt munnen, muskelverking eller kramper og anfall.

### **Dersom du har glemt å ta Mimpara**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du har glemt å ta en dose av Mimpara, skal du ta den neste dosen som normalt.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du begynner å føle nummenhet eller prikking rundt munnen, muskelverking eller kramper og anfall, **må du kontakte lege umiddelbart**. Dette kan være tegn på at kalsiumnivået ditt er for lavt (hypokalsemi).

### **Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere**

- kvalme og oppkast. Disse bivirkningene er vanligvis ganske milde, og varer ikke lenge.

### **Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere**

- svimmelhet
- nummenhet eller prikkende følelser (parestesi)
- ukontrollert tap (anoreksi) eller reduksjon av matlyst
- muskelsmerter (myalgi)
- slapphet (asteni)

- utslett
- redusert testosteronnivå
- høye kaliumnivåer i blodet (hyperkalemi)
- allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)
- hodepine
- kramper (kramper eller anfall)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- luftveisinfeksjon – øvre del
- pustevansker (dyspné)
- hoste
- fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- diaré
- magesmerter, smerter i øvre del av magen
- forstoppelse
- muskelspasmer
- ryggsmarter
- lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi)

#### **Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data**

- elveblest (urtikaria)
- hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller hals som kan forårsake vansker med å svelge eller puste (angioødem)
- uvanlig raske eller kraftige hjerteslag som kan være forbundet med lave kalsiumnivåer i blodet (QT-forlengelse og ventrikulær arytmi som følge av hypokalsemi)

Hos noen svært få pasienter med hjertesvikt ble tilstanden forverret og/eller de fikk lavt blodtrykk (hypotensjon) etter behandling med Mimpara.

#### **Barn og unge**

Bruk av Mimpara til barn og unge er ikke fastslått. Et dødsfall ble rapportert hos en ung pasient med svært lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi) som deltok i en klinisk undersøkelse.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Mimpara**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Mimpara

- Virkestoff er cinacalcet. Hver filmdrasjert tablett inneholder 30 mg, 60 mg eller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er:
  - Pregelatinisert maisstivelse
  - Cellulose, mikrokrystallinsk
  - Povidon
  - Krysspovidon
  - Magnesiumstearat
  - Silika, kolloidal vannfri
- Tablettene er dekket med:
  - Karnaubavoks
  - Grønn opadry (inneholder laktosemonohydrat, hypromellose, titandioksid (E 171), glyseroltriacetat, indigokarmin (E 132) og gult jernoksid (E 172))
  - Klar opadry (inneholder hypromellose og makrogol)

### Hvordan Mimpara ser ut og innholdet i pakningen

Mimpara er en lysegrønn filmdrasjert tablett. Den er oval, merket med "30", "60" eller "90" på den ene siden og "AMG" på den andre.

Mimpara selges i blisterpakninger med 30 mg, 60 mg eller 90 mg filmdrasjerte tabletter. Hver blisterpakning inneholder enten 14, 28 eller 84 tabletter, i en eske.

Mimpara fås i bokser med 30 mg, 60 mg eller 90 mg filmdrasjerte tabletter, i en eske. Hver boks inneholder 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

#### België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

#### България

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

#### Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### Česká republika

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

#### Magyarország

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (1) 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

## **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for cinacalcet har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslo ingen endringer i produktinformasjonen i denne PSUR-prosedyren. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bes imidlertid om å legge til informasjon i pkt. 4.5 om fase 1-studien (970241) som undersøker interaksjon mellom cinacalcet og CYP2D6-substratet deksametorfan, ettersom denne informasjonen bør finnes i pkt. 4.5 for hver enkelt interaksjon som er klinisk relevant i henhold til EMAs retningslinjer for preparatomtaler. PRAC-rapportøren mente derfor at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder cinacalcet var berettiget.

På bakgrunn av data fremlagt i den reviderte periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten, mente dessuten PRAC-rapportøren at endringer i risikohåndteringsplanen (RMP) for cinacalcet var berettiget. Myokardiskemi er tatt med som en potensiell risiko i risikohåndteringsplanen for Mimpara. Sammenstilte data fra flere kliniske studier som omfattet nesten 8000 pasienter (iberegnet mer enn 4000 pasienter behandlet med cinacalcet) tyder ikke på at cinacalcet gir noen forhøyet risiko for myokardiskemi/myokardinfarkt, og PRAC-rapportøren anbefaler derfor å fjerne myokardiskemi som potensiell risiko fra risikohåndteringsplanen. Fjerning av sikkerhetsbetyrningen bør skje ved neste regulatoriske mulighet.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for cinacalcet mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder cinacalcet er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).