

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 30 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 30 mg tablett innehåller 2,74 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusgrön, oval, filmdragerad tablett märkt ”AMG” på ena sidan och ”30” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (HPT) hos patienter med avancerad njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i kronisk dialysbehandling.

Mimpara kan ingå i en behandlingsregim som inkluderar fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler, enligt patientens behov (se avsnitt 5.1).

Reduktion av hyperkalcemi hos patienter med:

- paratyreoideakarcinom.
- primär HPT för vilka paratyreoidektomi skulle vara indicerad baserat på serumkalciumnivåer (definierade enligt relevanta behandlingsriktlinjer), men hos vilka paratyreoidektomi inte är kliniskt lämplig eller är kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Mimparadosen bör upptitreras med 2-4 veckors intervall till en maximal dos på 180 mg, given en gång dagligen, för att uppnå ett målvärde för parathormon (PTH) mellan 150 och 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) hos dialyspatienter, uppmätt som intakt PTH (iPTH). Prov för bestämning av PTH-nivåerna skall tas minst 12 timmar efter dosering av Mimpara. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1–4 veckor efter påbörjad behandling med Mimpara samt efter dosjustering. PTH-värdet bör även kontrolleras med ca 1–3 månaders intervall under underhållsbehandling. PTH-värdet kan mätas antingen som intakt PTH (iPTH) eller bio-intakt PTH (biPTH) eftersom behandling med Mimpara inte påverkar förhållandet mellan iPTH och biPTH.

Vid dositering bör serumkalciumnivån kontrolleras upprepade gånger samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Mimparadosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras ca en gång per månad. Om serumkalciumnivån faller under normalområdet bör lämpliga åtgärder vidtas, inklusive justering av samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Barn och ungdomar

Mimpara är inte indicerat till barn och ungdomar beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4).

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreodism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Mimparadosen bör upptitreras med 2–4 veckors intervall med doser på i tur och ordning 30 mg 2 gånger dagligen, 60 mg 2 gånger dagligen, 90 mg 2 gånger dagligen respektive 90 mg 3 eller 4 gånger dagligen tills serumkalciumnivån minskat till eller understiger den övre normalgränsen. I kliniska prövningar var maxdosen 90 mg fyra gånger dagligen.

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Mimpara. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2–3 månaders intervall. Efter titrering av Mimpara till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med Mimpara (se avsnitt 5.1).

Barn och ungdomar

Mimpara är inte indicerat till barn och ungdomar beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen förändring av startdosen. Mimpara bör användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och behandlingen bör kontrolleras noggrant vid dositering och fortsatt behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

För oral användning. Mimpara bör tas tillsammans med mat eller strax efter en måltid, eftersom studier har visat att biotillgängligheten för cinacalcet ökar om det tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletterna skall tas hela och inte delas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Serumkalcium

Behandling med Mimpara bör inte sättas in hos patienter vars serumkalcium (korrigerat för albumin) understiger den nedre gränsen för normalområdet.

Livshotande händelser och dödsfall associerade med hypokalcemi har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med Mimpara. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-

intervallet, vilket kan ge upphov till ventrikulär arythmi sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arythmi har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas för patienter med andra riskfaktorer för QT-förlängning, såsom patienter med känt, medfött långt QT-syndrom eller patienter som får läkemedel som man vet orsakar QT-förlängning.

Eftersom cinacalcet sänker kalciumnivån i serum bör patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken på hypokalcemi (se avsnitt 4.2). Serumkalcium ska mätas inom 1 vecka efter behandlingsstart eller dosjustering av Mimpara. När underhållsdosen har fastställts ska serumkalcium mätas ungefär en gång i månaden.

I händelse av att serumkalciumnivån sjunker under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och/eller symtom på hypokalcemi uppträder rekommenderas följande åtgärder:

Serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller förekomst av kliniska symtom på hypokalcemi	Kalciuminnehållande fosfatbindare, vitamin D-steroler och/eller justering av kalciumkoncentrationen i dialysvätskan kan användas för att öka serumkalcium på basis av klinisk bedömning.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi trots försök att öka serumkalcium	Reducera eller seponera dosen med Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi och vitamin D inte går att öka	Seponera administreringen med Mimpara tills nivån av serumkalcium stiger till 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) och/eller symtomen på hypokalcemi har avklingat. Behandlingen ska återinsättas vid den näst lägsta dosen med Mimpara.

Hos dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och samtidig administrering med Mimpara hade cirka 30 % av patienterna minst ett serumkalciumvärde som understeg 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinacalcet är inte indicerat för icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom. Kliniska studier har visat att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi (serumkalciumnivåer < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) jämfört med dialysbehandlade patienter som får cinacalcet, vilket kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

Krampanfall

I kliniska studier observerades krampanfall hos 1,4 % av patienterna behandlade med Mimpara, respektive 0,7 % av patienterna behandlade med placebo. Orsaken till denna skillnad i krampanfallsfrekvens är oklar. Det är emellertid känt att betydande sänkning av serumkalciumvärdet sänker tröskelnivån för krampanfall.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

I biverkningsrapporteringen efter godkännandet för försäljning förekommer rapporter om enstaka, idiosynkratiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos patienter med nedsatt hjärtfunktion. Ett orsakssamband med cinacalcet kan inte uteslutas helt och effekten kan vara medierad av sänkt serumkalcium. Enligt data från kliniska prövningar uppträdde hypotension hos 7 % av de cinacalcetbehandlade patienterna och hos 12 % av de placebobehandlade patienterna medan hjärtsvikt uppträdde hos 2 % av patienterna som fick cinacalcet eller placebo.

Allmänt

Om PTH-nivån kontinuerligt undertrycks till nivåer under ca 1,5 ggr den övre gränsen för normalvärdet enligt iPTH-testet kan adynamisk bensjukdom utvecklas. Om PTH-nivån understiger det rekommenderade målområdet hos patienter som behandlas med Mimpara bör doseringen av Mimpara och/eller vitamin D-steroler minskas eller behandlingen sätts ut.

Testosteronnivån

Testosteronnivån ligger ofta under normalområdet hos patienter med avancerad njurinsufficiens. I en klinisk studie på dialysbehandlade patienter med ESRD minskade fritt testosteron med medianvärdet 31,3 % i gruppen med patienter behandlade med Mimpara och med 16,3 % i patientgruppen som fick placebo, efter 6 månaders behandling. En öppen förlängning av denna studie visade ingen ytterligare nedgång av fritt respektive totalt testosteron hos Mimparabehandlade patienter under en period om 3 år. Den kliniska betydelsen av den minskade serumtestosteronnivån är okänd.

Nedsatt leverfunktion

På grund av risken för en 2- till 4-faldig ökning av plasmanivån av cinacalcet hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassificering) bör Mimpara ges med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noggrant övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av andra läkemedel på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4. Samtidig administrering av 200 mg 2 gånger dagligen av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en ca 2-faldig ökning av cinacalcetnivån. Mimparadosen kan behöva justeras om en patient som står på Mimpara påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

In vitro-data visar att cinacalcet delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinacalcet var 36–38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinacalcet har inte studerats. Dosjustering kan vara nödvändig om en patient börjar eller slutar röka eller om samtidig behandling med potenta CYP1A2-hämmare påbörjas eller avbryts.

Kalciumkarbonat: Samtidig administrering av kalciumkarbonat (engångsdos på 1 500 mg) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Sevelamer: Samtidig administrering av sevelamer (2 400 mg 3 gånger dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Pantoprazol: Samtidig administrering av pantoprazol (80 mg 1 gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Effekten av cinacalcet på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet är en potent CYP2D6-hämmare. Dosen av samtidigt administrerade läkemedel kan behöva justeras om Mimpara ges samtidigt med individuellt titrerade läkemedel med snävt terapeutiskt fönster som huvudsakligen

metaboliseras av CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

Desipramin: Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet en gång dagligen och 50 mg desipramin, ett tricykliskt antidepressivt medel som primärt metaboliseras av CYP2D6, ökade signifikant exponeringen för desipramin med cirka 3,6 gånger (90 % CI 3,0; 4,4) hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

Dextrometorfan: Multipla doser med 50 mg cinacalcet ökade AUC för 30 mg dextrometorfan (metaboliseras framför allt av CYP2D6) 11 gånger hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

Warfarin: Upprepade orala doser av cinacalcet påverkade inte warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik (genom bestämning av protrombintid och koagulationsfaktor VII).

Avsaknaden av effekt av cinacalcet på farmakokinetiken för R- och S-warfarin samt avsaknaden av autoinduktion vid upprepade doser till patienter visar att cinacalcet inte inducerar CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos människa.

Midazolam: Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) och oralt administrerat midazolam (2 mg), ett CYP3A4- och CYP3A5-substrat, förändrade inte farmakokinetiken för midazolam. Dessa data talar för att cinacalcet inte bör påverka farmakokinetiken för de läkemedelsgrupper som metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5, t.ex. vissa immunsuppressiva medel, däribland cyklosporin och takrolimus.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data angående behandling med cinacalcet saknas från gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, förlossning eller utveckling efter födsel. Ingen embryo-/fostertoxicitet noterades vid studier av dräktiga råttor och kaniner med undantag för nedsatt fostervikt hos råttor vid doser som förknippas med maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Mimpara skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om cinacalcet utsöndras via modersmjölken. Cinacalcet utsöndras i mjölk från lakterande råttor med en hög mjölk/plasmakvot. Efter en noggrann bedömning av nytta/risk ska ett beslut fattas att antingen avbryta amning eller avstå från behandling med Mimpara.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om cinacalcets effekt på fertiliteten. I djurstudier sågs inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vissa biverkningar kan dock påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

- a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

Baserat på tillgängliga data från patienter som fått cinacalcet i placebokontrollerade studier och enarmade studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna illamående och kräkning. Illamående

och kräkning var av mild till måttlig svårighetsgrad och övergående hos de flesta patienterna. Utsättning av behandlingen till följd av biverkningar berodde främst på illamående och kräkning.

b) Biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med cinacalcetbehandling ansågs föreligga i placebokontrollerade studier och enarmade studier baserat på bästa bevisbedömning av orsakssamband listas nedan med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Incidensen av biverkningar från kontrollerade kliniska studier och erfarenhet efter godkännandet för försäljning är:

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	Incidens	Biverkning
Immunsystemet	Vanliga*	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
	Vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall [†]
	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Parestesi
	Vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens*	Förvärrad hjärtsvikt [†]
	Ingen känd frekvens*	QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi [†]
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Dyspné
	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Kräkning
	Vanliga	Dyspepsi
	Vanliga	Diarré
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Buksmärta – övre
Vanliga	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Vanliga	Muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi [†]
	Vanliga	Hyperkalemi
	Vanliga	Sänka testosteronnivåer [†]

[†]se avsnitt 4.4

* se avsnitt c

c) Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria, har identifierats under användning efter marknadsföring av Mimpara. Frekvenserna för de enskilda föredragna termerna, inklusive angioödem och urtikaria, kan inte beräknas från tillgängliga data.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

Efter marknadsföring av Mimpara har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinacalcetbehandlade patienter med nedsatt hjärtfunktion. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi

QT-förlängning av ventrikulär arytm sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av Mimpara. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

d) Pediatrisk population

Mimpara är inte indicerat för användning till pediatrika patienter. Säkerhet och effekt för Mimpara för den pediatrika populationen har inte fastställts. I en klinisk prövning hos en pediatrik patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser som har titrerats upp till 300 mg en gång dagligen har med tillfredsställande säkerhet administrerats till dialysbehandlade patienter.

Överdoser av Mimpara kan leda till hypokalcemi. I händelse av överdosering bör patienten övervakas för tecken och symtom på hypokalcemi och ges symptomatisk och stödjande behandling. På grund av cinacalcets höga proteinbindningsgrad är hemodialys ingen effektiv behandlingsmetod vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som reglerar kalciumomsättningen, anti-paratyreoideamedel, ATC-kod: H05BX01.

Verkningsmekanism

Sekretionen av PTH regleras främst av kalciumavkännande receptorer på ytan av paratyreoideas huvudceller. Cinacalcet är ett calcimimetikum som direkt sänker PTH-nivån genom att öka de kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium. Den minskade frisättningen av PTH är förenad med en samtidig sänkning av serumkalciumnivån.

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinacalcetkoncentrationen.

När steady-state har uppnåtts är serumkalciumkoncentrationen konstant under hela doseringsintervallet.

Sekundär hyperparatyreoidism

Tre sexmånaders dubbelblinda placebokontrollerade kliniska prövningar har utförts på dialysbehandlade patienter med ESRD och obehandlad sekundär HPT (n=1 136). Demografiska förhållanden och karakteristika vid baseline var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baseline i de 3 studierna var 733 och 683 pg/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinacalcet- respektive placebogruppen. Vid studiens början behandlades 66 % av patienterna med vitamin D-steroler och > 90 % med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalcium-fosforprodukt (Ca x P), kalcium- och fosfornivån iaktogs hos cinacalcetbehandlade jämfört med placebobehandlade patienter på standardbehandling. Jämförbara resultat erhöles i samtliga 3 studier. I var och en av studierna uppnåddes det primära effektmåttet (andelen patienter med iPTH \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) hos 41 %, 46 % respektive 35 % av de cinacalcetbehandlade patienterna, jämfört med 4 %, 7 % respektive 6 % av de placebobehandlade patienterna. Hos ca 60 % av de cinacalcetbehandlade patienterna erhöles en nedgång i iPTH-nivån på \geq 30 %. Denna effekt var jämförbar över hela det spektrum av iPTH-värden som förelåg vid baseline. Den genomsnittliga nedgången i serum-Ca x P, kalcium och fosfor var 14 %, 7 % respektive 8 %.

Nedgången i iPTH och Ca x P kvarstod under en behandlingsperiod på upp till 12 månader. Med cinacalcet sågs en minskning av iPTH och Ca x P, kalcium- och fosfornivån oavsett iPTH och Ca x P vid baseline, dialysmetod (PD eller HD), dialysens duration och eventuell behandling med vitamin D-steroler.

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt fosfat, N-telopeptid, benomsättning och benfibros). Vid post-hoc-analyser av poolade data från 6 och 12 månaders kliniska studier uppvisade Kaplan-Meier-skattning av benfrakturer och paratyreoidectomi lägre värden i cinacalcetgruppen än i kontrollgruppen.

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinacalcet minskade PTH-nivåerna i motsvarande grad som hos dialysbehandlade patienter med ESRD och sekundär HPT. Effekt, säkerhet, optimal dos och behandlingsmål har dock inte fastställts vid behandling av predialytiska patienter med njursvikt. Dessa studier visar att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinacalcet. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinacalcet hydroklorid kontra placebo med avseende på minskning av risken för alla dödsorsaker och kardiovaskulära händelser hos 3 883 patienter med sekundär HPT och kronisk, njursjukdom som får dialys. Studien uppfyllde inte sitt primära mål att visa en minskning av risken för alla dödsorsaker eller kardiovaskulära händelser inklusive myokardinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, hjärtsvikt eller perifer vaskulär händelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; p=0,112). Efter justering för karakteristika vid baseline i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

Paratyreoidcarcinom och primär hyperparatyreoidism

I en studie behandlades 46 patienter (29 med paratyreoidcarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidectomi) med cinacalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoidcarcinom och 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinacalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på

≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumnivån ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l).

I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 patienter med primär HPT som baserat på korrigerad kalciumhalt i totalserum uppfyllde kriterierna för paratyreoidektomi > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) men ≤ 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l), men som inte kunde genomgå ett sådant ingrepp. Cinacalcet sattes in vid en dos på 30 mg två gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korrigerade kalciumkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre procentandel av de cinacalcetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum ≤ 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baseline på ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral tillförsel av Mimpara uppnås en maximal plasmakoncentration av cinacalcet efter ca 2–6 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för cinacalcet hos fastande patienter har uppskattats vara ca 20–25 %, baserat på jämförelser mellan studier. Intag av Mimpara i samband med måltid ökar biotillgängligheten för cinacalcet med ca 50–80 %. Ökningen i plasmakoncentrationen av cinacalcet är likartad och oberoende av måltidens fetthalt.

Vid doser över 200 mg mättes absorptionen, troligen på grund av låg löslighet.

Distribution

Distributionsvolymen är stor (ca 1 000 liter) vilket tyder på omfattande distribution. Cinacalcet är till ca 97 % bundet till plasmaproteiner och distribueras i obetydlig utsträckning till röda blodkroppar.

Efter absorption sjunker cinacalcetkoncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på ca 6 timmar och en terminal halveringstid på 30–40 timmar. Läkemedlets steady-state-nivå uppnås inom 7 dygn med minimal ackumulation. Farmakokinetiken för cinacalcet förändras inte över tid.

Metabolism

Cinacalcet metaboliseras av ett flertal enzymer, huvudsakligen CYP3A4 och CYP1A2 (det är ej kliniskt klarlagt i vilken utsträckning CYP1A2 bidrar). De huvudsakliga cirkulerande metaboliterna är inaktiva.

På basis av *in vitro*-data är cinacalcet en potent hämmare av CYP2D6, men hämmar varken andra CYP-enzym, däribland CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4, eller inducerar CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4, vid kliniskt uppnådda koncentrationer.

Eliminering

Efter administrering av en radiomärkt dos på 75 mg till friska försökspersoner metaboliserades cinacalcet snabbt och i stor utsträckning genom oxidering med efterföljande konjugering. Radioaktiviteten eliminerades huvudsakligen genom utsöndring av metaboliter via njurarna. Ca 80 % av dosen återfanns i urinen och 15 % i avföringen.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och C_{\max} för cinacalcet ökar i princip linjärt med dosen inom doseringsområdet 30-180 mg en gång dagligen.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Inom kort efter dosering börjar PTH sjunka till ett nadir ca 2–6 timmar efter dosering, vilket motsvarar C_{\max} för cinacalcet. Därefter börjar cinacalcetnivån sjunka och PTH-nivån öka till 12 timmar efter dosering. Därefter undertrycks PTH ungefär i samma grad till slutet av doseringsintervallet en gång dagligen. I kliniska prövningar med Mimpara mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

Äldre: Det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinacalcet.

Njursvikt: Den farmakokinetiska profilen för cinacalcet hos patienter med lindrig, måttlig respektive grav njursvikt samt patienter som behandlas med hemodialys eller peritonealdialys är jämförbar med profilen hos friska försökspersoner.

Leverinsufficiens: Lindrig leverinsufficiens hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinacalcet. Jämfört med hos personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinacalcet ca 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och ca 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinacalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive grav, leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinacalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön: Clearance av cinacalcet kan vara lägre hos kvinnor än män. Eftersom dosen titreras för varje patient är ingen ytterligare könsbaserad dosjustering nödvändig.

Pediatrik population: Farmakokinetiken för cinacalcet har studerats hos 12 pediatrika patienter (6-17 år) med kronisk njursjukdom i dialysbehandling efter en oral enkeldos på 15 mg. Genomsnittliga värden för AUC och C_{\max} (23,5 (intervall 7,22 till 77,2) ng*h/ml respektive 7,26 (intervall 1,80 till 17,4) ng/ml) låg inom ca 30 % av de genomsnittliga värden för AUC och C_{\max} som observerades i en enstaka studie på friska vuxna efter en enkeldos på 30 mg (33,6 (intervall 4,75 till 66,9) ng*h/ml respektive 5,42 (intervall 1,41 till 12,7) ng/ml). På grund av begränsade data för pediatrika patienter går det inte att utesluta en potential för högre exponering hos lättare/yngre än hos tyngre/äldre pediatrika patienter för en given dos cinacalcet. Farmakokinetiken hos pediatrika patienter efter upprepede doser har inte studerats.

Rökning: Clearance av cinacalcet är högre hos rökare än icke-rökare. Det beror troligen på induktion av CYP1A2-medierad metabolism. Om en patient slutar eller börjar röka, kan plasmanivåerna av cinacalcet förändras och dosjustering vara nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cinacalcet har ej visat sig ha teratogena effekter hos kanin vid doser på 0,4 gånger maxdosen för människa vid sekundär HPT (180 mg/dygn) på basis av AUC. Den icke-teratogena dosen hos råttor var 4,4 gånger maxdosen vid sekundär HPT på basis av AUC. Inga effekter på fertiliteten har iakttagits hos hane eller hona vid exponering för upp till 4 gånger humandosen på 180 mg/dygn (säkerhetsmarginalen i den begränsade patientpopulation som tillförts en maximal klinisk dos på 360 mg/dygn motsvarar ca hälften av ovanstående dosering).

Hos dräktiga råttor iakttogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iakttogs hos råttor vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinacalcet har visat sig passera placentarriären hos kanin.

Cinacalcet har ej visat sig ha genotoxiska eller karcinogena effekter. Säkerhetsmarginalerna i toxikologiska studier är små pga. den dosbegränsande hypokalcemi som iakttagits i djurförsök. Katarakt och linsgrumlingar har observerats vid toxicitets- och karcinogenicitetsstudier med upprepad dosering på gnagare men inte på hundar och apor eller vid kliniska studier där bildandet av katarakt kontrollerats. Det är känt att katarakt uppträder hos gnagare som en följd av hypokalcemi.

I *in vitro*-studier var IC₅₀-värdena för serotonintransportör och K_{ATP}-kanaler 7 respektive 12 gånger högre än EC₅₀-värdet för den kalciumavkännande receptorn vid likadana försöksbetingelser. Den kliniska relevansen är okänd, men möjligheten att cinacalcet påverkar dessa sekundära mål kan inte helt uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Krospovidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettens dragering

Carnaubavax
Opadry II grön: (Laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid (E171), glyceroltriacetat, indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172))
Opadry färglös: (Hypromellos, makrogol)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 5 år.
Burk: 5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aclar/PVC/PVAc/Aluminiumblister innehållande 14 tabletter. Förpackningsstorlekar: 1 blister (14 tabletter), 2 blister (28 tabletter), 6 blister (84 tabletter) per kartong.

Burk av HDPE (High Density Polyethylene) med bomullspropp och barnsäkert polypropenlock med säkerhetsförsegling, förpackad i ytterkartong. Varje burk innehåller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 oktober 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 23 september 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 60 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 60 mg tablett innehåller 5,47 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusgrön, oval, filmdragerad tablett märkt ”AMG” på ena sidan och ”60” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (HPT) hos patienter med avancerad njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i kronisk dialysbehandling.

Mimpara kan ingå i en behandlingsregim som inkluderar fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler, enligt patientens behov (se avsnitt 5.1).

Reduktion av hyperkalcemi hos patienter med:

- paratyreoideakarcinom.
- primär HPT för vilka paratyreoidektomi skulle vara indicerad baserat på serumkalciumnivåer (definierade enligt relevanta behandlingsriktlinjer), men hos vilka paratyreoidektomi inte är kliniskt lämplig eller är kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Mimparadosen bör upptitreras med 2-4 veckors intervall till en maximal dos på 180 mg, given en gång dagligen, för att uppnå ett målvärde för parathormon (PTH) mellan 150 och 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) hos dialyspatienter, uppmätt som intakt PTH (iPTH). Prov för bestämning av PTH-nivåerna skall tas minst 12 timmar efter dosering av Mimpara. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1–4 veckor efter påbörjad behandling med Mimpara samt efter dosjustering. PTH-värdet bör även kontrolleras med ca 1–3 månaders intervall under underhållsbehandling. PTH-värdet kan mätas antingen som intakt PTH (iPTH) eller bio-intakt PTH (biPTH) eftersom behandling med Mimpara inte påverkar förhållandet mellan iPTH och biPTH.

Vid dositering bör serumkalciumnivån kontrolleras upprepade gånger samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Mimparadosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras ca en gång per månad. Om serumkalciumnivån faller under normalområdet bör lämpliga åtgärder vidtas, inklusive justering av samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Barn och ungdomar

Mimpara är inte indicerat till barn och ungdomar beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4).

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreodism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Mimparadosen bör upptitreras med 2–4 veckors intervall med doser på i tur och ordning 30 mg 2 gånger dagligen, 60 mg 2 gånger dagligen, 90 mg 2 gånger dagligen respektive 90 mg 3 eller 4 gånger dagligen tills serumkalciumnivån minskat till eller understiger den övre normalgränsen. I kliniska prövningar var maxdosen 90 mg fyra gånger dagligen.

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Mimpara. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2–3 månaders intervall. Efter titrering av Mimpara till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med Mimpara (se avsnitt 5.1).

Barn och ungdomar

Mimpara är inte indicerat till barn och ungdomar beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen förändring av startdosen. Mimpara bör användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och behandlingen bör kontrolleras noggrant vid dositering och fortsatt behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

För oral användning. Mimpara bör tas tillsammans med mat eller strax efter en måltid, eftersom studier har visat att biotillgängligheten för cinacalcet ökar om det tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletterna skall tas hela och inte delas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Serumkalcium

Behandling med Mimpara bör inte sättas in hos patienter vars serumkalcium (korrigerat för albumin) understiger den nedre gränsen för normalområdet.

Livshotande händelser och dödsfall associerade med hypokalcemi har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med Mimpara. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-

intervallet, vilket kan ge upphov till ventrikulär arythmi sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arythmi har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas för patienter med andra riskfaktorer för QT-förlängning, såsom patienter med känt, medfött långt QT-syndrom eller patienter som får läkemedel som man vet orsakar QT-förlängning.

Eftersom cinacalcet sänker kalciumnivån i serum bör patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken på hypokalcemi (se avsnitt 4.2). Serumkalcium ska mätas inom 1 vecka efter behandlingsstart eller dosjustering av Mimpara. När underhållsdosen har fastställts ska serumkalcium mätas ungefär en gång i månaden.

I händelse av att serumkalciumnivån sjunker under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och/eller symtom på hypokalcemi uppträder rekommenderas följande åtgärder:

Serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller förekomst av kliniska symtom på hypokalcemi	Kalciuminnehållande fosfatbindare, vitamin D-steroler och/eller justering av kalciumkoncentrationen i dialysvätskan kan användas för att öka serumkalcium på basis av klinisk bedömning.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi trots försök att öka serumkalcium	Reducera eller seponera dosen med Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi och vitamin D inte går att öka	Seponera administreringen med Mimpara tills nivån av serumkalcium stiger till 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) och/eller symtomen på hypokalcemi har avklingat. Behandlingen ska återinsättas vid den näst lägsta dosen med Mimpara.

Hos dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och samtidig administrering med Mimpara hade cirka 30 % av patienterna minst ett serumkalciumvärde som understeg 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinacalcet är inte indicerat för icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom. Kliniska studier har visat att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi (serumkalciumnivåer < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) jämfört med dialysbehandlade patienter som får cinacalcet, vilket kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

Krampanfall

I kliniska studier observerades krampanfall hos 1,4 % av patienterna behandlade med Mimpara, respektive 0,7 % av patienterna behandlade med placebo. Orsaken till denna skillnad i krampanfallsfrekvens är oklar. Det är emellertid känt att betydande sänkning av serumkalciumvärdet sänker tröskelnivån för krampanfall.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

I biverkningsrapporteringen efter godkännandet för försäljning förekommer rapporter om enstaka, idiosynkratiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos patienter med nedsatt hjärtfunktion. Ett orsakssamband med cinacalcet kan inte uteslutas helt och effekten kan vara medierad av sänkt serumkalcium. Enligt data från kliniska prövningar uppträdde hypotension hos 7 % av de cinacalcetbehandlade patienterna och hos 12 % av de placebobehandlade patienterna medan hjärtsvikt uppträdde hos 2 % av patienterna som fick cinacalcet eller placebo.

Allmänt

Om PTH-nivån kontinuerligt undertrycks till nivåer under ca 1,5 ggr den övre gränsen för normalvärdet enligt iPTH-testet kan adynamisk bensjukdom utvecklas. Om PTH-nivån understiger det rekommenderade målområdet hos patienter som behandlas med Mimpara bör doseringen av Mimpara och/eller vitamin D-steroler minskas eller behandlingen sätts ut.

Testosteronnivån

Testosteronnivån ligger ofta under normalområdet hos patienter med avancerad njurinsufficiens. I en klinisk studie på dialysbehandlade patienter med ESRD minskade fritt testosteron med medianvärdet 31,3 % i gruppen med patienter behandlade med Mimpara och med 16,3 % i patientgruppen som fick placebo, efter 6 månaders behandling. En öppen förlängning av denna studie visade ingen ytterligare nedgång av fritt respektive totalt testosteron hos Mimparabehandlade patienter under en period om 3 år. Den kliniska betydelsen av den minskade serumtestosteronnivån är okänd.

Nedsatt leverfunktion

På grund av risken för en 2- till 4-faldig ökning av plasmanivån av cinacalcet hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassificering) bör Mimpara ges med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noggrant övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av andra läkemedel på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4. Samtidig administrering av 200 mg 2 gånger dagligen av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en ca 2-faldig ökning av cinacalcetnivån. Mimparadosen kan behöva justeras om en patient som står på Mimpara påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

In vitro-data visar att cinacalcet delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinacalcet var 36–38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinacalcet har inte studerats. Dosjustering kan vara nödvändig om en patient börjar eller slutar röka eller om samtidig behandling med potenta CYP1A2-hämmare påbörjas eller avbryts.

Kalciumkarbonat: Samtidig administrering av kalciumkarbonat (engångsdos på 1 500 mg) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Sevelamer: Samtidig administrering av sevelamer (2 400 mg 3 gånger dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Pantoprazol: Samtidig administrering av pantoprazol (80 mg 1 gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Effekten av cinacalcet på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet är en potent CYP2D6-hämmare. Dosen av samtidigt administrerade läkemedel kan behöva justeras om Mimpara ges samtidigt med individuellt titrerade läkemedel med snävt terapeutiskt fönster som huvudsakligen

metaboliseras av CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

Desipramin: Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet en gång dagligen och 50 mg desipramin, ett tricykliskt antidepressivt medel som primärt metaboliseras av CYP2D6, ökade signifikant exponeringen för desipramin med cirka 3,6 gånger (90 % CI 3,0; 4,4) hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

Dextrometorfan: Multipla doser med 50 mg cinacalcet ökade AUC för 30 mg dextrometorfan (metaboliseras framför allt av CYP2D6) 11 gånger hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

Warfarin: Upprepade orala doser av cinacalcet påverkade inte warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik (genom bestämning av protrombintid och koagulationsfaktor VII).

Avsaknaden av effekt av cinacalcet på farmakokinetiken för R- och S-warfarin samt avsaknaden av autoinduktion vid upprepade doser till patienter visar att cinacalcet inte inducerar CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos människa.

Midazolam: Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) och oralt administrerat midazolam (2 mg), ett CYP3A4- och CYP3A5-substrat, förändrade inte farmakokinetiken för midazolam. Dessa data talar för att cinacalcet inte bör påverka farmakokinetiken för de läkemedelsgrupper som metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5, t.ex. vissa immunsuppressiva medel, däribland cyklosporin och takrolimus.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data angående behandling med cinacalcet saknas från gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, förlossning eller utveckling efter födsel. Ingen embryo-/fostertoxicitet noterades vid studier av dräktiga råttor och kaniner med undantag för nedsatt fostervikt hos råttor vid doser som förknippas med maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Mimpara skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om cinacalcet utsöndras via modersmjölken. Cinacalcet utsöndras i mjölk från lakterande råttor med en hög mjölk/plasmakvot. Efter en noggrann bedömning av nytta/risk ska ett beslut fattas att antingen avbryta amning eller avstå från behandling med Mimpara.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om cinacalcets effekt på fertiliteten. I djurstudier sågs inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vissa biverkningar kan dock påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

- a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

Baserat på tillgängliga data från patienter som fått cinacalcet i placebokontrollerade studier och enarmade studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna illamående och kräkning. Illamående

och kräkning var av mild till måttlig svårighetsgrad och övergående hos de flesta patienterna. Utsättning av behandlingen till följd av biverkningar berodde främst på illamående och kräkning.

b) Biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med cinacalcetbehandling ansågs föreligga i placebokontrollerade studier och enarmade studier baserat på bästa bevisbedömning av orsakssamband listas nedan med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Incidensen av biverkningar från kontrollerade kliniska studier och erfarenhet efter godkännandet för försäljning är:

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	Incidens	Biverkning
Immunsystemet	Vanliga*	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
	Vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall [†]
	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Parestesi
	Vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens*	Förvärrad hjärtsvikt [†]
	Ingen känd frekvens*	QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi [†]
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Dyspné
	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Kräkning
	Vanliga	Dyspepsi
	Vanliga	Diarré
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Buksmärta – övre
Vanliga	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Vanliga	Muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi [†]
	Vanliga	Hyperkalemi
	Vanliga	Sänka testosteronnivåer [†]

[†]se avsnitt 4.4

* se avsnitt c

c) Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria, har identifierats under användning efter marknadsföring av Mimpara. Frekvenserna för de enskilda föredragna termerna, inklusive angioödem och urtikaria, kan inte beräknas från tillgängliga data.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

Efter marknadsföring av Mimpara har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinacalcetbehandlade patienter med nedsatt hjärtfunktion. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi

QT-förlängning av ventrikulär arytm sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av Mimpara. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

d) Pediatrisk population

Mimpara är inte indicerat för användning till pediatrika patienter. Säkerhet och effekt för Mimpara för den pediatrika populationen har inte fastställts. I en klinisk prövning hos en pediatrik patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser som har titrerats upp till 300 mg en gång dagligen har med tillfredsställande säkerhet administrerats till dialysbehandlade patienter.

Överdoser av Mimpara kan leda till hypokalcemi. I händelse av överdosering bör patienten övervakas för tecken och symtom på hypokalcemi och ges symptomatisk och stödjande behandling. På grund av cinacalcets höga proteinbindningsgrad är hemodialys ingen effektiv behandlingsmetod vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som reglerar kalciumomsättningen, anti-paratyreoideamedel, ATC-kod: H05BX01.

Verkningsmekanism

Sekretionen av PTH regleras främst av kalciumavkännande receptorer på ytan av paratyreoideas huvudceller. Cinacalcet är ett calcimimetikum som direkt sänker PTH-nivån genom att öka de kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium. Den minskade frisättningen av PTH är förenad med en samtidig sänkning av serumkalciumnivån.

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinacalcetkoncentrationen.

När steady-state har uppnåtts är serumkalciumkoncentrationen konstant under hela doseringsintervallet.

Sekundär hyperparatyreoidism

Tre sexmånaders dubbelblinda placebokontrollerade kliniska prövningar har utförts på dialysbehandlade patienter med ESRD och obehandlad sekundär HPT (n=1 136). Demografiska förhållanden och karakteristika vid baseline var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baseline i de 3 studierna var 733 och 683 pg/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinacalcet- respektive placebogruppen. Vid studiens början behandlades 66 % av patienterna med vitamin D-steroler och > 90 % med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalcium-fosforprodukt (Ca x P), kalcium- och fosfornivån iaktogs hos cinacalcetbehandlade jämfört med placebobehandlade patienter på standardbehandling. Jämförbara resultat erhöles i samtliga 3 studier. I var och en av studierna uppnåddes det primära effektmåttet (andelen patienter med iPTH \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) hos 41 %, 46 % respektive 35 % av de cinacalcetbehandlade patienterna, jämfört med 4 %, 7 % respektive 6 % av de placebobehandlade patienterna. Hos ca 60 % av de cinacalcetbehandlade patienterna erhöles en nedgång i iPTH-nivån på \geq 30 %. Denna effekt var jämförbar över hela det spektrum av iPTH-värden som förelåg vid baseline. Den genomsnittliga nedgången i serum-Ca x P, kalcium och fosfor var 14 %, 7 % respektive 8 %.

Nedgången i iPTH och Ca x P kvarstod under en behandlingsperiod på upp till 12 månader. Med cinacalcet sågs en minskning av iPTH och Ca x P, kalcium- och fosfornivån oavsett iPTH och Ca x P vid baseline, dialysmetod (PD eller HD), dialysens duration och eventuell behandling med vitamin D-steroler.

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt fosfat, N-telopeptid, benomsättning och benfibros). Vid post-hoc-analyser av poolade data från 6 och 12 månaders kliniska studier uppvisade Kaplan-Meier-skattning av benfrakturer och paratyreoidtomi lägre värden i cinacalcetgruppen än i kontrollgruppen.

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinacalcet minskade PTH-nivåerna i motsvarande grad som hos dialysbehandlade patienter med ESRD och sekundär HPT. Effekt, säkerhet, optimal dos och behandlingsmål har dock inte fastställts vid behandling av predialytiska patienter med njursvikt. Dessa studier visar att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinacalcet. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinacalcet hydroklorid kontra placebo med avseende på minskning av risken för alla dödsorsaker och kardiovaskulära händelser hos 3 883 patienter med sekundär HPT och kronisk, njursjukdom som får dialys. Studien uppfyllde inte sitt primära mål att visa en minskning av risken för alla dödsorsaker eller kardiovaskulära händelser inklusive myokardinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, hjärtsvikt eller perifer vaskulär händelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; p=0,112). Efter justering för karakteristika vid baseline i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

Paratyreoidcarcinom och primär hyperparatyreoidism

I en studie behandlades 46 patienter (29 med paratyreoidcarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidtomi) med cinacalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoidcarcinom och 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinacalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på

≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumnivån ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l).

I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 patienter med primär HPT som baserat på korrigerad kalciumhalt i totalserum uppfyllde kriterierna för paratyreoidektomi > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) men ≤ 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l), men som inte kunde genomgå ett sådant ingrepp. Cinacalcet sattes in vid en dos på 30 mg två gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korrigerade kalciumkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre procentandel av de cinacalcetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum ≤ 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baseline på ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral tillförsel av Mimpara uppnås en maximal plasmakoncentration av cinacalcet efter ca 2–6 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för cinacalcet hos fastande patienter har uppskattats vara ca 20–25 %, baserat på jämförelser mellan studier. Intag av Mimpara i samband med måltid ökar biotillgängligheten för cinacalcet med ca 50–80 %. Ökningen i plasmakoncentrationen av cinacalcet är likartad och oberoende av måltidens fetthalt.

Vid doser över 200 mg mättes absorptionen, troligen på grund av låg löslighet.

Distribution

Distributionsvolymen är stor (ca 1 000 liter) vilket tyder på omfattande distribution. Cinacalcet är till ca 97 % bundet till plasmaproteiner och distribueras i obetydlig utsträckning till röda blodkroppar.

Efter absorption sjunker cinacalcetkoncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på ca 6 timmar och en terminal halveringstid på 30–40 timmar. Läkemedlets steady-state-nivå uppnås inom 7 dygn med minimal ackumulation. Farmakokinetiken för cinacalcet förändras inte över tid.

Metabolism

Cinacalcet metaboliseras av ett flertal enzymer, huvudsakligen CYP3A4 och CYP1A2 (det är ej kliniskt klarlagt i vilken utsträckning CYP1A2 bidrar). De huvudsakliga cirkulerande metaboliterna är inaktiva.

På basis av *in vitro*-data är cinacalcet en potent hämmare av CYP2D6, men hämmar varken andra CYP-enzym, däribland CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4, eller inducerar CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4, vid kliniskt uppnådda koncentrationer.

Eliminering

Efter administrering av en radiomärkt dos på 75 mg till friska försökspersoner metaboliserades cinacalcet snabbt och i stor utsträckning genom oxidering med efterföljande konjugering. Radioaktiviteten eliminerades huvudsakligen genom utsöndring av metaboliter via njurarna. Ca 80 % av dosen återfanns i urinen och 15 % i avföringen.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och C_{\max} för cinacalcet ökar i princip linjärt med dosen inom doseringsområdet 30-180 mg en gång dagligen.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Inom kort efter dosering börjar PTH sjunka till ett nadir ca 2–6 timmar efter dosering, vilket motsvarar C_{\max} för cinacalcet. Därefter börjar cinacalcetnivån sjunka och PTH-nivån öka till 12 timmar efter dosering. Därefter undertrycks PTH ungefär i samma grad till slutet av doseringsintervallet en gång dagligen. I kliniska prövningar med Mimpara mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

Äldre: Det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinacalcet.

Njursvikt: Den farmakokinetiska profilen för cinacalcet hos patienter med lindrig, måttlig respektive grav njursvikt samt patienter som behandlas med hemodialys eller peritonealdialys är jämförbar med profilen hos friska försökspersoner.

Leverinsufficiens: Lindrig leverinsufficiens hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinacalcet. Jämfört med hos personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinacalcet ca 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och ca 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinacalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive grav, leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinacalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön: Clearance av cinacalcet kan vara lägre hos kvinnor än män. Eftersom dosen titreras för varje patient är ingen ytterligare könsbaserad dosjustering nödvändig.

Pediatrik population: Farmakokinetiken för cinacalcet har studerats hos 12 pediatrika patienter (6-17 år) med kronisk njursjukdom i dialysbehandling efter en oral enkeldos på 15 mg. Genomsnittliga värden för AUC och C_{\max} (23,5 (intervall 7,22 till 77,2) ng*h/ml respektive 7,26 (intervall 1,80 till 17,4) ng/ml) låg inom ca 30 % av de genomsnittliga värden för AUC och C_{\max} som observerades i en enstaka studie på friska vuxna efter en enkeldos på 30 mg (33,6 (intervall 4,75 till 66,9) ng*h/ml respektive 5,42 (intervall 1,41 till 12,7) ng/ml). På grund av begränsade data för pediatrika patienter går det inte att utesluta en potential för högre exponering hos lättare/yngre än hos tyngre/äldre pediatrika patienter för en given dos cinacalcet. Farmakokinetiken hos pediatrika patienter efter upprepede doser har inte studerats.

Rökning: Clearance av cinacalcet är högre hos rökare än icke-rökare. Det beror troligen på induktion av CYP1A2-medierad metabolism. Om en patient slutar eller börjar röka, kan plasmanivåerna av cinacalcet förändras och dosjustering vara nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cinacalcet har ej visat sig ha teratogena effekter hos kanin vid doser på 0,4 gånger maxdosen för människa vid sekundär HPT (180 mg/dygn) på basis av AUC. Den icke-teratogena dosen hos råttor var 4,4 gånger maxdosen vid sekundär HPT på basis av AUC. Inga effekter på fertiliteten har iakttagits hos hane eller hona vid exponering för upp till 4 gånger humandosen på 180 mg/dygn (säkerhetsmarginalen i den begränsade patientpopulation som tillförts en maximal klinisk dos på 360 mg/dygn motsvarar ca hälften av ovanstående dosering).

Hos dräktiga råttor iakttogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iakttogs hos råttor vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinacalcet har visat sig passera placentarriären hos kanin.

Cinacalcet har ej visat sig ha genotoxiska eller karcinogena effekter. Säkerhetsmarginalerna i toxikologiska studier är små pga. den dosbegränsande hypokalcemi som iakttagits i djurförsök. Katarakt och linsgrumlingar har observerats vid toxicitets- och karcinogenicitetsstudier med upprepad dosering på gnagare men inte på hundar och apor eller vid kliniska studier där bildandet av katarakt kontrollerats. Det är känt att katarakt uppträder hos gnagare som en följd av hypokalcemi.

I *in vitro*-studier var IC₅₀-värdena för serotonintransportör och K_{ATP}-kanaler 7 respektive 12 gånger högre än EC₅₀-värdet för den kalciumavkännande receptorn vid likadana försöksbetingelser. Den kliniska relevansen är okänd, men möjligheten att cinacalcet påverkar dessa sekundära mål kan inte helt uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Krospovidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettens dragering

Carnaubavax
Opadry II grön: (Laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid (E171), glyceroltriacetat, indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172))
Opadry färglös: (Hypromellos, makrogol)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 5 år.
Burk: 5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aclar/PVC/PVAc/Aluminiumblister innehållande 14 tabletter. Förpackningsstorlekar: 1 blister (14 tabletter), 2 blister (28 tabletter), 6 blister (84 tabletter) per kartong.

Burk av HDPE (High Density Polyethylene) med bomullspropp och barnsäkert polypropenlock med säkerhetsförsegling, förpackad i ytterkartong. Varje burk innehåller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

Inga särskilda anvisningar för destruktio.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/005 – kartong med 14 tablett
EU/1/04/292/006 – kartong med 28 tablett
EU/1/04/292/007 – kartong med 84 tablett
EU/1/04/292/008 – burk med 30 tablett

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 oktober 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 23 september 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 90 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 90 mg tablett innehåller 8,21 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusgrön, oval, filmdragerad tablett märkt ”AMG” på ena sidan och ”90” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (HPT) hos patienter med avancerad njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i kronisk dialysbehandling.

Mimpara kan ingå i en behandlingsregim som inkluderar fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler, enligt patientens behov (se avsnitt 5.1).

Reduktion av hyperkalcemi hos patienter med:

- paratyreoideakarcinom.
- primär HPT för vilka paratyreoidektomi skulle vara indicerad baserat på serumkalciumnivåer (definierade enligt relevanta behandlingsriktlinjer), men hos vilka paratyreoidektomi inte är kliniskt lämplig eller är kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Mimparadosen bör upptitreras med 2-4 veckors intervall till en maximal dos på 180 mg, given en gång dagligen, för att uppnå ett målvärde för parathormon (PTH) mellan 150 och 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) hos dialyspatienter, uppmätt som intakt PTH (iPTH). Prov för bestämning av PTH-nivåerna skall tas minst 12 timmar efter dosering av Mimpara. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1–4 veckor efter påbörjad behandling med Mimpara samt efter dosjustering. PTH-värdet bör även kontrolleras med ca 1–3 månaders intervall under underhållsbehandling. PTH-värdet kan mätas antingen som intakt PTH (iPTH) eller bio-intakt PTH (biPTH) eftersom behandling med Mimpara inte påverkar förhållandet mellan iPTH och biPTH.

Vid dositering bör serumkalciumnivån kontrolleras upprepade gånger samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Mimparadosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras ca en gång per månad. Om serumkalciumnivån faller under normalområdet bör lämpliga åtgärder vidtas, inklusive justering av samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Barn och ungdomar

Mimpara är inte indicerat till barn och ungdomar beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4).

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreodism

Vuxna och äldre (> 65 år)

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Mimparadosen bör upptitreras med 2–4 veckors intervall med doser på i tur och ordning 30 mg 2 gånger dagligen, 60 mg 2 gånger dagligen, 90 mg 2 gånger dagligen respektive 90 mg 3 eller 4 gånger dagligen tills serumkalciumnivån minskat till eller understiger den övre normalgränsen. I kliniska prövningar var maxdosen 90 mg fyra gånger dagligen.

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Mimpara. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2–3 månaders intervall. Efter titrering av Mimpara till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med Mimpara (se avsnitt 5.1).

Barn och ungdomar

Mimpara är inte indicerat till barn och ungdomar beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen förändring av startdosen. Mimpara bör användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och behandlingen bör kontrolleras noggrant vid dositering och fortsatt behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

För oral användning. Mimpara bör tas tillsammans med mat eller strax efter en måltid, eftersom studier har visat att biotillgängligheten för cinacalcet ökar om det tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletterna skall tas hela och inte delas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Serumkalcium

Behandling med Mimpara bör inte sättas in hos patienter vars serumkalcium (korrigerat för albumin) understiger den nedre gränsen för normalområdet.

Livshotande händelser och dödsfall associerade med hypokalcemi har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med Mimpara. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-

intervallet, vilket kan ge upphov till ventrikulär arythmi sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arythmi har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas för patienter med andra riskfaktorer för QT-förlängning, såsom patienter med känt, medfött långt QT-syndrom eller patienter som får läkemedel som man vet orsakar QT-förlängning.

Eftersom cinacalcet sänker kalciumnivån i serum bör patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken på hypokalcemi (se avsnitt 4.2). Serumkalcium ska mätas inom 1 vecka efter behandlingsstart eller dosjustering av Mimpara. När underhållsdosen har fastställts ska serumkalcium mätas ungefär en gång i månaden.

I händelse av att serumkalciumnivån sjunker under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och/eller symtom på hypokalcemi uppträder rekommenderas följande åtgärder:

Serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller förekomst av kliniska symtom på hypokalcemi	Kalciuminnehållande fosfatbindare, vitamin D-steroler och/eller justering av kalciumkoncentrationen i dialysvätskan kan användas för att öka serumkalcium på basis av klinisk bedömning.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi trots försök att öka serumkalcium	Reducera eller seponera dosen med Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi och vitamin D inte går att öka	Seponera administreringen med Mimpara tills nivån av serumkalcium stiger till 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) och/eller symtomen på hypokalcemi har avklingat. Behandlingen ska återinsättas vid den näst lägsta dosen med Mimpara.

Hos dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och samtidig administrering med Mimpara hade cirka 30 % av patienterna minst ett serumkalciumvärde som understeg 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinacalcet är inte indicerat för icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom. Kliniska studier har visat att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi (serumkalciumnivåer < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) jämfört med dialysbehandlade patienter som får cinacalcet, vilket kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

Krampanfall

I kliniska studier observerades krampanfall hos 1,4 % av patienterna behandlade med Mimpara, respektive 0,7 % av patienterna behandlade med placebo. Orsaken till denna skillnad i krampanfallsfrekvens är oklar. Det är emellertid känt att betydande sänkning av serumkalciumvärdet sänker tröskelnivån för krampanfall.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

I biverkningsrapporteringen efter godkännandet för försäljning förekommer rapporter om enstaka, idiosynkratiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos patienter med nedsatt hjärtfunktion. Ett orsakssamband med cinacalcet kan inte uteslutas helt och effekten kan vara medierad av sänkt serumkalcium. Enligt data från kliniska prövningar uppträdde hypotension hos 7 % av de cinacalcetbehandlade patienterna och hos 12 % av de placebobehandlade patienterna medan hjärtsvikt uppträdde hos 2 % av patienterna som fick cinacalcet eller placebo.

Allmänt

Om PTH-nivån kontinuerligt undertrycks till nivåer under ca 1,5 ggr den övre gränsen för normalvärdet enligt iPTH-testet kan adynamisk bensjukdom utvecklas. Om PTH-nivån understiger det rekommenderade målområdet hos patienter som behandlas med Mimpara bör doseringen av Mimpara och/eller vitamin D-steroler minskas eller behandlingen sätts ut.

Testosteronnivån

Testosteronnivån ligger ofta under normalområdet hos patienter med avancerad njurinsufficiens. I en klinisk studie på dialysbehandlade patienter med ESRD minskade fritt testosteron med medianvärdet 31,3 % i gruppen med patienter behandlade med Mimpara och med 16,3 % i patientgruppen som fick placebo, efter 6 månaders behandling. En öppen förlängning av denna studie visade ingen ytterligare nedgång av fritt respektive totalt testosteron hos Mimparabehandlade patienter under en period om 3 år. Den kliniska betydelsen av den minskade serumtestosteronnivån är okänd.

Nedsatt leverfunktion

På grund av risken för en 2- till 4-faldig ökning av plasmanivån av cinacalcet hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassificering) bör Mimpara ges med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noggrant övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av andra läkemedel på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4. Samtidig administrering av 200 mg 2 gånger dagligen av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en ca 2-faldig ökning av cinacalcetnivån. Mimparadosen kan behöva justeras om en patient som står på Mimpara påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

In vitro-data visar att cinacalcet delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinacalcet var 36–38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinacalcet har inte studerats. Dosjustering kan vara nödvändig om en patient börjar eller slutar röka eller om samtidig behandling med potenta CYP1A2-hämmare påbörjas eller avbryts.

Kalciumkarbonat: Samtidig administrering av kalciumkarbonat (engångsdos på 1 500 mg) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Sevelamer: Samtidig administrering av sevelamer (2 400 mg 3 gånger dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Pantoprazol: Samtidig administrering av pantoprazol (80 mg 1 gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

Effekten av cinacalcet på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet är en potent CYP2D6-hämmare. Dosen av samtidigt administrerade läkemedel kan behöva justeras om Mimpara ges samtidigt med individuellt titrerade läkemedel med snävt terapeutiskt fönster som huvudsakligen

metaboliseras av CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

Desipramin: Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet en gång dagligen och 50 mg desipramin, ett tricykliskt antidepressivt medel som primärt metaboliseras av CYP2D6, ökade signifikant exponeringen för desipramin med cirka 3,6 gånger (90 % CI 3,0; 4,4) hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

Dextrometorfan: Multipla doser med 50 mg cinacalcet ökade AUC för 30 mg dextrometorfan (metaboliseras framför allt av CYP2D6) 11 gånger hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

Warfarin: Upprepade orala doser av cinacalcet påverkade inte warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik (genom bestämning av protrombintid och koagulationsfaktor VII).

Avsaknaden av effekt av cinacalcet på farmakokinetiken för R- och S-warfarin samt avsaknaden av autoinduktion vid upprepade doser till patienter visar att cinacalcet inte inducerar CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos människa.

Midazolam: Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) och oralt administrerat midazolam (2 mg), ett CYP3A4- och CYP3A5-substrat, förändrade inte farmakokinetiken för midazolam. Dessa data talar för att cinacalcet inte bör påverka farmakokinetiken för de läkemedelsgrupper som metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5, t.ex. vissa immunsuppressiva medel, däribland cyklosporin och takrolimus.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data angående behandling med cinacalcet saknas från gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, förlossning eller utveckling efter födsel. Ingen embryo-/fostertoxicitet noterades vid studier av dräktiga råttor och kaniner med undantag för nedsatt fostervikt hos råttor vid doser som förknippas med maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Mimpara skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om cinacalcet utsöndras via modersmjölken. Cinacalcet utsöndras i mjölk från lakterande råttor med en hög mjölk/plasmakvot. Efter en noggrann bedömning av nytta/risk ska ett beslut fattas att antingen avbryta amning eller avstå från behandling med Mimpara.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om cinacalcets effekt på fertiliteten. I djurstudier sågs inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vissa biverkningar kan dock påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

- a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

Baserat på tillgängliga data från patienter som fått cinacalcet i placebokontrollerade studier och enarmade studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna illamående och kräkning. Illamående

och kräkning var av mild till måttlig svårighetsgrad och övergående hos de flesta patienterna. Utsättning av behandlingen till följd av biverkningar berodde främst på illamående och kräkning.

b) Biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med cinacalcetbehandling ansågs föreligga i placebokontrollerade studier och enarmade studier baserat på bästa bevisbedömning av orsakssamband listas nedan med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Incidensen av biverkningar från kontrollerade kliniska studier och erfarenhet efter godkännandet för försäljning är:

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	Incidens	Biverkning
Immunsystemet	Vanliga*	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
	Vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall [†]
	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Parestesi
	Vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens*	Förvärrad hjärtsvikt [†]
	Ingen känd frekvens*	QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi [†]
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Dyspné
	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Kräkning
	Vanliga	Dyspepsi
	Vanliga	Diarré
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Buksmärta – övre
Vanliga	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Vanliga	Muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi [†]
	Vanliga	Hyperkalemi
	Vanliga	Sänka testosteronnivåer [†]

[†]se avsnitt 4.4

*se avsnitt c

c) Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria, har identifierats under användning efter marknadsföring av Mimpara. Frekvenserna för de enskilda föredragna termerna, inklusive angioödem och urtikaria, kan inte beräknas från tillgängliga data.

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

Efter marknadsföring av Mimpara har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinacalcetbehandlade patienter med nedsatt hjärtfunktion. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi

QT-förlängning av ventrikulär arytm sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av Mimpara. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

d) Pediatrisk population

Mimpara är inte indicerat för användning till pediatriska patienter. Säkerhet och effekt för Mimpara för den pediatriska populationen har inte fastställts. I en klinisk prövning hos en pediatrisk patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser som har titrerats upp till 300 mg en gång dagligen har med tillfredsställande säkerhet administrerats till dialysbehandlade patienter.

Överdoser av Mimpara kan leda till hypokalcemi. I händelse av överdosering bör patienten övervakas för tecken och symtom på hypokalcemi och ges symptomatisk och stödjande behandling. På grund av cinacalcets höga proteinbindningsgrad är hemodialys ingen effektiv behandlingsmetod vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som reglerar kalciumomsättningen, anti-paratyreoideamedel, ATC-kod: H05BX01.

Verkningsmekanism

Sekretionen av PTH regleras främst av kalciumavkännande receptorer på ytan av paratyreoideas huvudceller. Cinacalcet är ett calcimimetikum som direkt sänker PTH-nivån genom att öka de kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium. Den minskade frisättningen av PTH är förenad med en samtidig sänkning av serumkalciumnivån.

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinacalcetkoncentrationen.

När steady-state har uppnåtts är serumkalciumkoncentrationen konstant under hela doseringsintervallet.

Sekundär hyperparatyreoidism

Tre sexmånaders dubbelblinda placebokontrollerade kliniska prövningar har utförts på dialysbehandlade patienter med ESRD och obehandlad sekundär HPT (n=1 136). Demografiska förhållanden och karakteristika vid baseline var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baseline i de 3 studierna var 733 och 683 pg/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinacalcet- respektive placebogruppen. Vid studiens början behandlades 66 % av patienterna med vitamin D-steroler och > 90 % med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalcium-fosforprodukt (Ca x P), kalcium- och fosfornivån iaktogs hos cinacalcetbehandlade jämfört med placebobehandlade patienter på standardbehandling. Jämförbara resultat erhöles i samtliga 3 studier. I var och en av studierna uppnåddes det primära effektmåttet (andelen patienter med iPTH \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) hos 41 %, 46 % respektive 35 % av de cinacalcetbehandlade patienterna, jämfört med 4 %, 7 % respektive 6 % av de placebobehandlade patienterna. Hos ca 60 % av de cinacalcetbehandlade patienterna erhöles en nedgång i iPTH-nivån på \geq 30 %. Denna effekt var jämförbar över hela det spektrum av iPTH-värden som förelåg vid baseline. Den genomsnittliga nedgången i serum-Ca x P, kalcium och fosfor var 14 %, 7 % respektive 8 %.

Nedgången i iPTH och Ca x P kvarstod under en behandlingsperiod på upp till 12 månader. Med cinacalcet sågs en minskning av iPTH och Ca x P, kalcium- och fosfornivån oavsett iPTH och Ca x P vid baseline, dialysmetod (PD eller HD), dialysens duration och eventuell behandling med vitamin D-steroler.

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt fosfat, N-telopeptid, benomsättning och benfibros). Vid post-hoc-analyser av poolade data från 6 och 12 månaders kliniska studier uppvisade Kaplan-Meier-skattning av benfrakturer och paratyreoidectomi lägre värden i cinacalcetgruppen än i kontrollgruppen.

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinacalcet minskade PTH-nivåerna i motsvarande grad som hos dialysbehandlade patienter med ESRD och sekundär HPT. Effekt, säkerhet, optimal dos och behandlingsmål har dock inte fastställts vid behandling av predialytiska patienter med njursvikt. Dessa studier visar att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinacalcet. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinacalcet hydroklorid kontra placebo med avseende på minskning av risken för alla dödsorsaker och kardiovaskulära händelser hos 3 883 patienter med sekundär HPT och kronisk, njursjukdom som får dialys. Studien uppfyllde inte sitt primära mål att visa en minskning av risken för alla dödsorsaker eller kardiovaskulära händelser inklusive myokardinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, hjärtsvikt eller perifer vaskulär händelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; p=0,112). Efter justering för karakteristika vid baseline i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

Paratyreoidcarcinom och primär hyperparatyreoidism

I en studie behandlades 46 patienter (29 med paratyreoidcarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidectomi) med cinacalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoidcarcinom och 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinacalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på

≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumnivån ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l).

I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 patienter med primär HPT som baserat på korrigerad kalciumhalt i totalserum uppfyllde kriterierna för paratyreoidektomi > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) men ≤ 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l), men som inte kunde genomgå ett sådant ingrepp. Cinacalcet sattes in vid en dos på 30 mg två gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korrigerade kalciumkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre procentandel av de cinacalcetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum ≤ 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baseline på ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral tillförsel av Mimpara uppnås en maximal plasmakoncentration av cinacalcet efter ca 2–6 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för cinacalcet hos fastande patienter har uppskattats vara ca 20–25 %, baserat på jämförelser mellan studier. Intag av Mimpara i samband med måltid ökar biotillgängligheten för cinacalcet med ca 50–80 %. Ökningen i plasmakoncentrationen av cinacalcet är likartad och oberoende av måltidens fetthalt.

Vid doser över 200 mg mättes absorptionen, troligen på grund av låg löslighet.

Distribution

Distributionsvolymen är stor (ca 1 000 liter) vilket tyder på omfattande distribution. Cinacalcet är till ca 97 % bundet till plasmaproteiner och distribueras i obetydlig utsträckning till röda blodkroppar.

Efter absorption sjunker cinacalcetkoncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på ca 6 timmar och en terminal halveringstid på 30–40 timmar. Läkemedlets steady-state-nivå uppnås inom 7 dygn med minimal ackumulation. Farmakokinetiken för cinacalcet förändras inte över tid.

Metabolism

Cinacalcet metaboliseras av ett flertal enzymer, huvudsakligen CYP3A4 och CYP1A2 (det är ej kliniskt klarlagt i vilken utsträckning CYP1A2 bidrar). De huvudsakliga cirkulerande metaboliterna är inaktiva.

På basis av *in vitro*-data är cinacalcet en potent hämmare av CYP2D6, men hämmar varken andra CYP-enzym, däribland CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4, eller inducerar CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4, vid kliniskt uppnådda koncentrationer.

Eliminering

Efter administrering av en radiomärkt dos på 75 mg till friska försökspersoner metaboliserades cinacalcet snabbt och i stor utsträckning genom oxidering med efterföljande konjugering. Radioaktiviteten eliminerades huvudsakligen genom utsöndring av metaboliter via njurarna. Ca 80 % av dosen återfanns i urinen och 15 % i avföringen.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och C_{\max} för cinacalcet ökar i princip linjärt med dosen inom doseringsområdet 30-180 mg en gång dagligen.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Inom kort efter dosering börjar PTH sjunka till ett nadir ca 2–6 timmar efter dosering, vilket motsvarar C_{\max} för cinacalcet. Därefter börjar cinacalcetnivån sjunka och PTH-nivån öka till 12 timmar efter dosering. Därefter undertrycks PTH ungefär i samma grad till slutet av doseringsintervallet en gång dagligen. I kliniska prövningar med Mimpara mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

Äldre: Det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinacalcet.

Njursvikt: Den farmakokinetiska profilen för cinacalcet hos patienter med lindrig, måttlig respektive grav njursvikt samt patienter som behandlas med hemodialys eller peritonealdialys är jämförbar med profilen hos friska försökspersoner.

Leverinsufficiens: Lindrig leverinsufficiens hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinacalcet. Jämfört med hos personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinacalcet ca 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och ca 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinacalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive grav, leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinacalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön: Clearance av cinacalcet kan vara lägre hos kvinnor än män. Eftersom dosen titreras för varje patient är ingen ytterligare könsbaserad dosjustering nödvändig.

Pediatrik population: Farmakokinetiken för cinacalcet har studerats hos 12 pediatrika patienter (6-17 år) med kronisk njursjukdom i dialysbehandling efter en oral enkeldos på 15 mg. Genomsnittliga värden för AUC och C_{\max} (23,5 (intervall 7,22 till 77,2) ng*h/ml respektive 7,26 (intervall 1,80 till 17,4) ng/ml) låg inom ca 30 % av de genomsnittliga värden för AUC och C_{\max} som observerades i en enstaka studie på friska vuxna efter en enkeldos på 30 mg (33,6 (intervall 4,75 till 66,9) ng*h/ml respektive 5,42 (intervall 1,41 till 12,7) ng/ml). På grund av begränsade data för pediatrika patienter går det inte att utesluta en potential för högre exponering hos lättare/yngre än hos tyngre/äldre pediatrika patienter för en given dos cinacalcet. Farmakokinetiken hos pediatrika patienter efter upprepede doser har inte studerats.

Rökning: Clearance av cinacalcet är högre hos rökare än icke-rökare. Det beror troligen på induktion av CYP1A2-medierad metabolism. Om en patient slutar eller börjar röka, kan plasmanivåerna av cinacalcet förändras och dosjustering vara nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cinacalcet har ej visat sig ha teratogena effekter hos kanin vid doser på 0,4 gånger maxdosen för människa vid sekundär HPT (180 mg/dygn) på basis av AUC. Den icke-teratogena dosen hos råttor var 4,4 gånger maxdosen vid sekundär HPT på basis av AUC. Inga effekter på fertiliteten har iakttagits hos hane eller hona vid exponering för upp till 4 gånger humandosen på 180 mg/dygn (säkerhetsmarginalen i den begränsade patientpopulation som tillförts en maximal klinisk dos på 360 mg/dygn motsvarar ca hälften av ovanstående dosering).

Hos dräktiga råttor iakttogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iakttogs hos råttor vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinacalcet har visat sig passera placentarriären hos kanin.

Cinacalcet har ej visat sig ha genotoxiska eller karcinogena effekter. Säkerhetsmarginalerna i toxikologiska studier är små pga. den dosbegränsande hypokalcemi som iakttagits i djurförsök. Katarakt och linsgrumlingar har observerats vid toxicitets- och karcinogenicitetsstudier med upprepad dosering på gnagare men inte på hundar och apor eller vid kliniska studier där bildandet av katarakt kontrollerats. Det är känt att katarakt uppträder hos gnagare som en följd av hypokalcemi.

I *in vitro*-studier var IC₅₀-värdena för serotonintransportör och K_{ATP}-kanaler 7 respektive 12 gånger högre än EC₅₀-värdet för den kalciumavkännande receptorn vid likadana försöksbetingelser. Den kliniska relevansen är okänd, men möjligheten att cinacalcet påverkar dessa sekundära mål kan inte helt uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Krospovidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettens dragering

Carnaubavax
Opadry II grön: (Laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid (E171), glyceroltriacetat, indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172))
Opadry färglös: (Hypromellos, makrogol)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 5 år.
Burk: 5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aclar/PVC/PVAc/Aluminiumblister innehållande 14 tabletter. Förpackningsstorlekar: 1 blister (14 tabletter), 2 blister (28 tabletter), 6 blister (84 tabletter) per kartong.

Burk av HDPE (High Density Polyethylene) med bomullspropp och barnsäkert polypropenlock med säkerhetsförsegling, förpackad i ytterkartong. Varje burk innehåller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 oktober 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 23 september 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännande för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännande för försäljning ska utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen, som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMPs riktlinje för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information inkommer som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) kommer att lämna in periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) årligen till dess CHMP begär annat.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 30 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
84 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/001 – kartong med 14 tabletter
EU/1/04/292/002 – kartong med 28 tabletter
EU/1/04/292/003 – kartong med 84 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

mimpara 30

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 30 mg tablett
Cinacalcet

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amgen Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Mimpara 30 mg filmdragerade tabletter
Cinacalce

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 30 mg cinacalce (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En burk innehållande 30 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mimpara 30

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Mimpara 30 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 60 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
84 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/005 – kartong med 14 tabletter
EU/1/04/292/006 – kartong med 28 tabletter
EU/1/04/292/007 – kartong med 84 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mimpara 60

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 60 mg tablett
Cinacalcet

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amgen Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Mimpara 60 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En burk innehållande 30 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mimpara 60

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Mimpara 60 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 90 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
84 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/009 – kartong med 14 tabletter
EU/1/04/292/010 – kartong med 28 tabletter
EU/1/04/292/011 – kartong med 84 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mimpara 90

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mimpara 90 mg tablett
Cinacalcet

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amgen Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Mimpara 90 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En burk innehållande 30 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mimpara 90

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Mimpara 90 mg filmdragerade tabletter
Cinacalcet

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/292/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Mimpara 30 mg filmdragerade tabletter

Mimpara 60 mg filmdragerade tabletter

Mimpara 90 mg filmdragerade tabletter

Cinacalcet

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Mimpara är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Mimpara
3. Hur du tar Mimpara
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mimpara ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mimpara är och vad det används för

Mimpara används för att kontrollera nivåerna av parathormon (PTH), kalcium och fosfor i kroppen. Det används för att behandla problem i det organ som heter bisköldkörteln. Bisköldkörteln består av fyra små körtlar i halsen nära sköldkörteln och producerar parathormon (PTH).

Mimpara används för att:

- behandla sekundär hyperparatyreoidism hos patienter med allvarlig njursjukdom som behöver dialys för att rena blodet från avfallsprodukter.
- minska höga kalciumnivåer i blodet (hyperkalcemi) hos patienter med cancer i bisköldkörteln.
- minska höga kalciumnivåer i blodet (hyperkalcemi) hos patienter med primär hyperparatyreoidism när körteln inte kan tas bort.

Vid primär och sekundär hyperparatyreoidism tillverkas för mycket PTH av bisköldkörteln. ”Primär” betyder att hyperparatyreoidismen inte orsakas av en annan sjukdom och ”sekundär” betyder att hyperparatyreoidismen orsakas av en annan sjukdom, t.ex. njursjukdom. Både primär och sekundär hyperparatyreoidism kan ge en minskning av kalcium i skelettet, vilket kan leda till skelettsmärta och frakturer, problem med hjärta och blodkärl, njursten, psykisk sjukdom och koma.

2. Vad du behöver veta innan du tar Mimpara

Ta inte Mimpara:

- Om du är allergisk mot cinacalcet eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Mimpara.

Innan du börjar ta Mimpara ska du tala om för läkaren om du har eller någon gång har haft:

- **krampanfall** (attacker eller konvulsioner). Risken för krampanfall är större om du har haft sådana tidigare
- **leverproblem**
- **hjärtsvikt**

Livshotande händelser och död på grund av låga kalciumnivåer (hypokalcemi) har rapporterats hos patienter som behandlats med Mimpara.

Låga kalciumhalter kan påverka hjärtrytmerna. Tala om för läkaren om du drabbas av ovanligt snabba eller bankande hjärtslag, om du har hjärtrytmproblem, eller om du använder läkemedel som man vet kan orsaka hjärtrytmproblem, under tiden som du behandlas med Mimpara.

Mer information finns i avsnitt 4.

Vid behandling med Mimpara ska du tala om för läkaren:

- om du börjar eller slutar röka, eftersom det kan påverka hur Mimpara fungerar.

Barn och ungdomar

Barn under 18 år får inte ta Mimpara.

Andra läkemedel och Mimpara

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel.

Läkemedel som dessa kan påverka hur Mimpara fungerar:

- mediciner som används för att behandla **hud- och svampinfektioner** (ketokonazol, itrakonazol och vorikonazol)
- läkemedel som används för att behandla **bakterieinfektioner** (telitromycin, rifampicin och ciprofloxacin)
- ett läkemedel som används för att behandla **HIV-infektioner** och AIDS (ritonavir)
- ett läkemedel som används för att behandla **depression** (fluvoxamin).

Mimpara kan påverka hur läkemedel som följande fungerar:

- mediciner som används för att behandla **depression** (amitriptylin, desipramin, nortriptylin och klomipramin)
- ett läkemedel som används för att lindra **hosta** (dextrometorfan)
- mediciner som används för att behandla **förändringar av hjärtfrekvens** (flekainid och propafenon)
- en medicin som används för att behandla **hög blodtryck** (metoprolol)

Mimpara med mat och dryck

Mimpara ska tas i samband med eller strax efter måltid.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Mimpara har inte prövats på gravida kvinnor. Om du blir gravid kan din läkare välja att ändra din medicineringsplan eftersom Mimpara kan skada det ofödda barnet.

Det är inte känt om Mimpara utsöndras i modersmjölken. Du och din läkare kommer att diskutera med dig om du ska avbryta antingen amningen eller behandlingen med Mimpara.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts. Yrsel och krampanfall har rapporterats hos patienter som tar Mimpara. Om du drabbas av dessa kan din förmåga att köra bil och använda maskiner vara nedsatt.

Mimpara innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Mimpara

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare talar om för dig hur mycket Mimpara du ska ta.

Mimpara ska tas oralt, i samband med eller strax efter måltid. Tablettorna ska sväljas hela och får inte delas.

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprov för att kontrollera din sjukdomsutveckling och kommer vid behov att justera dosen.

Om du behandlas för sekundär hyperparatyreoidism

Vanlig startdos av Mimpara är 30 mg (en tablett) en gång dagligen.

Om du behandlas för tumör i bisköldkörteln eller primär hyperparatyreoidism

Vanlig startdos av Mimpara är 30 mg (en tablett) två gånger dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Mimpara

Kontakta läkaren omedelbart om du har tagit för stor mängd av Mimpara. Eventuella tecken på överdosering är domningar och stickningar runt munnen, muskelvärk eller kramp och krampanfall.

Om du har glömt ta Mimpara

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Även om du glömt att ta en dos Mimpara ska du ta nästa dos i vanlig ordning.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du börjar känna av domningar och stickningar runt munnen, muskelvärk eller kramp och krampanfall **ska du omedelbart kontakta läkare**. Dessa kan vara tecken på att dina kalciumnivåer är för låga (hypokalcemi).

Mycket vanliga biverkningar: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- illamående och kräkningar. Dessa biverkningar är ofta relativt lindriga och varar inte länge.

Vanliga biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- yrsel
- domningar och stickningar (parestesi)
- förlust av (anorexi) eller nedsatt aptit
- muskelsmärta (myalgi)
- svaghet (asteni)
- hudutslag
- minskade testosteronnivåer

- hög kaliumnivå i blodet (hyperkalemi)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- huvudvärk
- krampanfall
- lågt blodtryck (hypotension)
- övre luftvägsinfektion
- andningssvårigheter (dyspné)
- hosta
- matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- diarré
- buksmärta, buksmärta – övre
- förstoppning
- muskelspasmer
- ryggsmärta
- låg kalciumnivå i blodet (hypokalcemi).

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- nässelutslag (urtikaria)
- svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen, som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas (angioödem)
- ovanligt snabba eller bankande hjärtslag, som kan bero på låga kalciumhalter i blodet (QT-förlängning och ventrikulär arytmi, sekundär till hypokalcemi)

Efter intag av Mimpara har ett mycket litet antal patienter med hjärtsvikt drabbats av förvärring av sitt tillstånd och/eller lågt blodtryck (hypotension).

Barn och ungdomar

Användning av Mimpara hos barn och ungdomar har inte fastställts. I en klinisk prövning rapporterades ett fall med dödlig utgång hos en ungdomspatient med mycket låg kalciumhalt i blodet (hypokalcemi).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mimpara ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver ingen speciell förvaring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cinacalcet. Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg, 60 mg respektive 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är:
 - Pregelatiniserad majsstärkelse
 - Mikrokristallin cellulosa
 - Povidon
 - Krosavidon
 - Magnesiumstearat
 - Kolloidal vattenfri kiseldioxid
- Tabletterna är överdragna med:
 - Carnaubavax
 - Opadry grön (innehåller laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid (E171), glyceroltriacetat, indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172))
 - Opadry färglös (innehåller hypromellos, makrogol)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mimpara är en ljusgrön filmdragerad tablett. De ovala tabletterna har ”30”, ”60” respektive ”90” märkt på ena sidan och ”AMG” på den andra.

Mimpara finns i blister innehållande filmdragerade tabletter à 30 mg, 60 mg respektive 90 mg. Varje blisterförpackning innehåller 14, 28 eller 84 tabletter i en ytterkartong.

Mimpara finns i burk med filmdragerade tabletter à 30 mg, 60 mg, respektive 90 mg i en ytterkartong. Varje burk innehåller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för cinacalcet är CHMP:s slutsatser följande:

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog inga ändringar av produktinformationen i detta PSUR-förfarande. Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanas dock att infoga information om fas I-studien (970241) som undersöker interaktionen mellan cinacalcet och CYP2D6-substratet dextrometorfan i avsnitt 4.5, eftersom Europeiska läkemedelsmyndighetens riktlinjer för produktresuméer anger att denna information ska infogas i avsnitt 4.5 för varje kliniskt relevant interaktion. PRAC-rapportören ansåg därför att ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller cinacalcet var befogade.

I ljuset av de data som presenteras i den granskade säkerhetsuppdateringen ansåg PRAC-rapportören att ändringarna av riskhanteringsplanen (RMP) för cinacalcet var befogade. Myokardischemi är just nu inkluderad som en potentiell risk i riskhanteringsplanen för Mimpara. Poolade data från flera kliniska studier med nästan 8 000 patienter (däribland mer än 4 000 patienter som har behandlats med cinacalcet) tyder inte på en ökad risk för myokardischemi/myokardinfarkt för cinacalcet och därför rekommenderar PRAC-rapportören att myokardischemi tas bort som en potentiell risk i riskhanteringsplanen. Säkerhetsrisken ska tas bort i samband med nästa regulatoriska uppdatering.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för cinacalcet anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller cinacalcet är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.