

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Medicinal product no longer authorised

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Parareg 30 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cinacalceti hydrochloridum 30 mg v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

30 mg: Světle zelené oválné potahované tablety s označením "AMGEN" na jedné straně a "30" na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba sekundární hyperparatyreózy u dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

Podle potřeby může být Parareg součástí léčebného režimu spolu s preparáty vázajícími fosfáty a/nebo s deriváty vitaminu D (viz bod 5.1).

Léčba hyperkalcémie u pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek.
- s primární hyperparatyreózou HPT, u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání. Parareg se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinacalcetu, je-li užíván se stravou (viz bod 5.2). Tablety se užívají celé, nedělené.

Poškození jater

Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně závažným až těžkým poškozením jater by v průběhu úpravy dávkování a pokračující léčby měla být Parareg užíván s opatrností a léčba by měla být pod přísným lékařským dohledem. (viz bod 4.4 a 5.2).

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka Pararegu by měla být upravována každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH assay). Hladina PTH by měla být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání přípravku Parareg, viz bod aktuální směrnice léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky Pararegu. Dále je třeba PTH kontrolovat přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Ke stanovení hladiny PTH lze použít měření intaktního PTH (iPTH) nebo bio-intaktního PTH (biPTH); podávání Pararegu nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Informace o farmakokinetickém a farmakodynamickém profilu cinakalcetu uvádí bod 5.1.

Hladinu kalcia v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby Pararegem nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky by měla být hladina kalcia v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. Při poklesu hladiny kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí je třeba učinit příslušná opatření (viz bod 4.4). Podle potřeby by měla být zahájena současná léčba přípravky vázajícími fosfáty a/nebo podávání derivátů vitamínu D.

Děti a mladiství

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla stanovena u pacientů mladších 18 let.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučená počáteční dávka Pararegu pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka Pararegu by měla být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového kalcia klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina kalcia v séru by měla být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky Pararegu. Po dosažení udržovací dávky by mělo být sérové kalcium kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek Pararegu by měla být hladina kalcia v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby Pararegem (viz bod 5.1).

Děti a mladiství

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla stanovena u pacientů mladších 18 let.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Křečové stavy

Ve třech klinických studiích, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s chronickým onemocněním ledvin, uvádělo pět procent pacientů křečové stavy v anamnéze před zahájením studie, a to stejně ve skupině léčené Pararegem i ve skupině užívající placebo. V průběhu těchto studií byly křečové stavy pozorovány u 1,4% pacientů ve skupině užívající Parareg a u 0,4% ve skupině s placebem. Ačkoli podstata tohoto rozdílu není zcela jasná, prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání, u kterých nemůže být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin

kalcia. Data z klinických studií popisují hypotenzi u 7% pacientů léčených cinakalcetem a u 12% pacientů dostávajících placebo, srdeční selhání se vyskytlo u 2% pacientů dostávajících cinakalcet nebo placebo.

Sérové kalcium

Léčba Pararegem by neměla být zahájena u pacientů s hladinou kalcia v séru pod spodní hranicí normálního rozpětí (korigováno k albuminu). Vzhledem k tomu, že cinakalcet hladinu sérového kalcia snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcémie (viz bod 4.2). Dialyzovaným pacientům s chronickým onemocněním ledvin, kterým byl podáván Parareg, byly naměřeny hodnoty sérového kalcia nižší než 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) ve 4 %. V případě výskytu hypokalcémie lze ke zvýšení hladiny kalcia podávat přípravky, které vážou fosfáty a obsahují kalcium, deriváty vitamínu D a/nebo upravit koncentraci kalcia v dialyzačním roztoku. Pokud hypokalcémie přetrvává, dávku Pararegu snižte nebo jej zcela vysadte. Hypokalcémie se může projevit parestéziemi, bolestmi svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi.

Cinakalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených cinakalcetem je zvýšené riziko hypokalcémie (sérové hladiny kalcia < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinakalcetem, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové ledvinné funkce.

Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5 násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených Pararegem pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku Pararegu a/nebo derivátů vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu

U pacientů s pokročilým onemocněním ledvin bývají hladiny testosteronu v séru často sniženy. V klinické studii dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3% u pacientů léčených Pararegem a o 16,3% u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených Pararegem zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam tohoto poklesu sérového testosteronu není znám.

Porucha jaterních funkcí

Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně závažným až těžkým postižením jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byl Parareg u těchto pacientů užíván s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz bod 4.2 a 5.2).

Interakce

Zvýšené opatrnosti je třeba, pokud je Parareg podáván společně se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4 a/nebo CYP1A2. Může být nezbytné upravit dávku Pararegu (viz bod 4.5).

Zvýšené opatrnosti je třeba, pokud je Parareg podáván společně s individuálně dávkovanými léky o úzkém terapeutickém indexu, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6. Může být nezbytné upravit dávkování současně podávaných léků (viz bod 4.5).

Plazmatické hladiny cinakalcetu u kuřáků mohou být sníženy indukcí metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinakalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčiv na cinakalcet

Cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinakalcetu. Jestliže pacient užívající Parareg zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itraconazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování Pararegu upravit (viz bod 4.4).

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36-38% vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxaminu, ciprofloxacinu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebylo zkoumáno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

Calcium carbonicum: Současné podávání uhličitanu vápenatého (calcium carbonicum) jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Sevelamer: Současné podávání sevelameru (2400 mg třikrát denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Pantoprazol: Současné podávání pantoprazolu (80 mg jednou denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Účinek cinakalcetu na jiná léčiva

Léčivé přípravky metabolizované enzymem P450 2D6 (CYP2D6): cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li Parareg podáván s individuálně dávkovanými látkami s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol užívaný při srdečním selhání, desipramin, nortriptylin, klomipramin) (viz bod 4.4).

Desipramin: Souběžné podávání 50 mg cinakalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením jaterního isoenzymu CYP 2D6, významně zvýšilo hladiny desipraminu a to až 3,6 krát (90 % interval spolehlivosti od 3,0 do 4,4) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP 2D6.

Warfarin: Opakované perorální podání cinakalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII) warfarinu.

Absence účinku cinakalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání pacientům signalizuje, že cinakalcet není u člověka induktorem CYP3A4, CYP1A2 nebo CYP2C9.

Midazolam: Současné podávání cinakalcetu (90mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinakalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP3A5, jako jsou některá imunosupresiva, včetně cyklosporinu a takrolimu.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinakalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanek a králíků neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu váhy plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici. (viz bod

5.3). Parareg by se měl během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není známo, zda je cinakalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinakalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko:plazma. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii Pararegem, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnosti řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Sekundární hyperparatyreóza

Údaje byly získány v kontrolovaných studiích zahrnujících 656 pacientů užívajících Parareg a 470 pacientů užívajících placebo po dobu až 6 měsíců. K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patřila nevolnost a zvracení. Nevolnost se vyskytla u 31% pacientů léčených Pararegem a 19% pacientů užívajících placebo, zvracení pak u 27% léčených Pararegem a 15% užívajících placebo. Uvedené nežádoucí účinky byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů pouze přechodného charakteru. Přerušení terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo především pro nevolnost (1% placebo; 5% cinakalcet) a zvracení (< 1% placebo; 4% cinakalcet).

Nežádoucí účinky, definované jako účinky nežádoucího charakteru, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinakalcetem na podkladě prokázaného stanovení příčinných souvislostí a které převyšují placebo ve dvojitě zaslepených klinických studiích, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté (> 1/10); časté (> 1/100, < 1/10); méně časté (> 1/1,000, < 1/100); vzácné (> 1/10,000, < 1/1,000); velmi vzácné (< 1/10,000).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: přecitlivělost

Poruchy imunitního systému

Méně časté: přecitlivělost

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie (nechutenství)

Poruchy nervového systému

Časté: závrať, parestzie

Méně časté: křeče

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nevolnost, zvracení

Méně časté: dyspepsie (poruchy trávení), průjem

Poruchy kůže a podkoží

Časté: vyrážka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Časté: myalgie (bolesti svalů)

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: astenie (slabost)

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Časté: hypokalcémie (viz bod 4.4), snížená hladina testosteronu (viz bod 4.4)

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Profil bezpečnosti Pararegu je pro tyto skupiny pacientů obecně shodný s profilem u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Nejčastějšími nežádoucími účinky v těchto skupinách pacientů byly nevolnost a zvracení.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo srdečního selhání související s užíváním tohoto léčivého přípravku.

4.9 Předávkování

Dávky až 300 mg jednou denně byly pro dialyzované pacienty bezpečné.

Předávkování Pararegem může vyvolat hypokalcémii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným příznakům hypokalcémie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinakalcetu na bílkoviny není hemodialýza při předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparatyreoidální přípravky. ATC kód: H05BX01

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinakalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny kalcia v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinakalcetu. Krátce po podání začíná klesat hladina PTH a dosahuje nejnižší hodnoty za přibližně 2 až 6 hodin, což odpovídá C_{max} cinakalcetu. Poté, když hladina cinakalcetu začne klesat, PTH stoupá až do doby 12 hodin po podání dávky, dále pak přetrvává přibližně konstantní suprese PTH až do konce intervalu mezi podáním jednodenních dávek. Při klinických studiích Pararegu byly hladiny PTH vyšetřovány na konci tohoto intervalu mezi dávkami léku.

Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace kalcia v séru konstantní během intervalu mezi dávkami.

Sekundární hyperparatyreóza

Uskutečnily se tři šestiměsíční, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s neléčenou sekundární hyperparatyreózou s pokročilým onemocněním ledvin ($n=1136$). Demografické a základní vstupní znaky byly typické pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou. Střední hodnota vstupní hladiny iPTH, zahrnující všechny 3 studie, byla 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinakalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. 66% pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitaminu D a více než 90% užívalo přípravky vytvářející vazby s fosfáty. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového kalcia a fosforu ($Ca \times P$), kalcia a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinakalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly shodné ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo základního kritéria úspěšnosti

(definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) dosaženo u 41%, 46% a 35% pacientů užívajících cinakalcet ve srovnání s 4%, 7% a 6% pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o $\geq 30\%$ bylo dosaženo přibližně u 60% pacientů, kteří užívali cinakalcet, a tento účinek byl shodný u celého spektra vstupních hodnot iPTH. Střední pokles sérového Ca x P, kalcia a fosforu byl 14%, 7% a 8% v jednotlivých studiích.

Pokles iPTH a Ca x P přetrvával po dobu 12 měsíců léčby. Cinakalcet snižoval iPTH, Ca x P, hladinu kalcia a fosforu bez ohledu na počáteční hodnoty iPTH nebo Ca x P, způsob dialýzy (peritoneální dialýza versus hemodialýza), trvání dialýzy, nebo zda pacient užíval deriváty vitamínu D, či nikoli.

Snížení hladiny PTH bylo spojeno s nesignifikantním poklesem markerů kostního metabolismu (specifický kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-telopeptid, obměna kostní hmoty (bone turnover) a kostní fibróza). Podle dodatečného vyhodnocení souhrnných údajů za 6 a 12 měsíců klinických studií byl Kaplan-Meierův odhad pro zlomeniny kostí a paratyreoidektomie nižší ve skupině užívající cinakalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinakalcet snížil hladinu PTH v jejich případě stejně jako u dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s ledvinným selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinakalcet, jsou více ohroženi hypokalcémií, než cinakalcetem léčení pacienti s pokročilým onemocněním ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V klíčové studii užívalo cinakalcet 46 pacientů (29 s karcinomem příštítného tělíska a 17 s primární HPT (u kterých paratyreoidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT). Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Základním ukazatelem studie byl pokles hladiny sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla střední hladina sérového kalcia z 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osmnácti z 29 pacientů (62%) s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88%) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání Pararegu dosáhne cinakalcet maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2 - 6 hodin.

Na základě srovnávacích studií je absolutní biologická dostupnost cinakalcetu podávaného nalačno odhadována asi na 20-25%. Podání Pararegu současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50-80%. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a závěrečným poločasem 30-40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací. AUC a C_{max} cinakalcetu se zvyšují přibližně lineárně při dávkování od 30 do 180 mg jednou denně. Při dávkách nad 200 mg je absorpce saturována pravděpodobně následkem špatné rozpustnosti. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem. Distribuční objem je vysoký (přibližně 1000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinakalcet se váže přibližně z 97% na plazmatické bílkoviny a do červených krvinek proniká minimálně.

Cinacalcet je metabolizován četnými enzymy, převážně CYP3A4 a CYP1A2 (podíl CYP1A2 nebyl klinicky specifikován). Hlavní metabolity v oběhu jsou inaktivní.

Podle údajů získaných *in vitro* je cinacalcet silný inhibitor CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 nebo induktory CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinacalcet rychle a rozsáhle metabolizován oxidací a následnou konjugací. Vylučování metabolitů ledvinami byla převládající cesta eliminace radioaktivity. Asi 80% dávky se objevilo v moči a 15% ve stolici.

Starší pacienti: Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice cinacalcetu v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetický profil cinacalcetu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou renálních funkcí a u pacientů hemodialyzovaných nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha jaterních funkcí: Lehké poškození jater znatelně neovlivnilo farmakokinetiku cinacalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinacalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkým poškozením jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkým poškozením jater. Střední poločas cinacalcetu je prodloužen o 33%, respektive 70% u pacientů se středně závažným, respektive těžkým, poškozením jater. Poškození jaterních funkcí nemá vliv na vazbu cinacalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování upravuje individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, není u pacientů s poškozením jater žádná další úprava dávky nutná (viz bod 4.2 a 4.4).

Pohlaví: Clearance cinacalcetu může být u žen nižší než u mužů. Vzhledem k tomu, že dávka se stanovuje individuálně, není nutné dávku dále upravovat podle pohlaví pacienta.

Děti a mladiství: studie hodnotící farmakokinetiku cinacalcetu u pacientů ve věku < 18 let nebyly provedeny.

Kouření: Clearance cinacalcetu je u kuřáků vyšší než u nekuřáků, pravděpodobně indukcí metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinacalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cinacalcet neměl teratogenní účinky na králíky, kterým byl podáván 0,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky pro člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka - 180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

U březích potkaních samic byl při nejvyšších dávkách pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti a příjmu potravy. Pokles váhy plodu byl zjištěn u těchto samic při dávkách vyvolávajících těžkou hypokalcémii. Bylo prokázáno, že cinacalcet prochází placentární bariérou u králíků.

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinacalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou úzké kvůli hypokalcémii, která byla pozorována u zvířat a která limituje dávku. Ve studiích s hlodavci, zaměřených na vliv opakovaně podávané dávky na toxicitu a karcinogenitu, byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán ve studiích provedených se psy ani s opicemi a nebyl pozorován ani v humánních klinických studiích, kde patřil možný vznik katarakty ke sledovaným parametrům. Je známo, že katarakty se mohou vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcémie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěny hodnoty IC_{50} pro serotoninový přenašeč 7krát vyšší a pro K_{ATP} kanály 12krát vyšší než EC_{50} pro kalciový receptor získaná za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinacalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předželatinovaný kukuřičný škrob
Celulosa mikrokrytalická
Povidon
Krospovidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Karnaubový vosk
Zeleň Opadry II: (monohydrát laktosy hypromelosa, oxid titaničitý(E171), triacetin , indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172)
Čirá Opadry : (hypromelosa, makrogol)
Černá Opacode, barva tisku: (šelaková glazura (šelak), černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 4 roky.
Lahev: 4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aclar/PVC/PVAc/Al blistr obsahující 14 tablet. Velikost balení: 1 blistr (14 tablet), 2 blistry (28 tablet), 6 blisterů (84 tablet) v papírové skládáče.

Lahev z HDPE (polyetylén o vysoké hustotě) s desikantem v zásobníku, polyesterovým závitem a pojistným šroubovací uzávěrem z polypropylenu s vložkou, vložený do papírové skládáčky. Každá lahev obsahuje 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/293/001-003
EU/1/04/295/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. říjen 2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Parareg 60 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cinacalceti hydrochloridum 60 mg v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

60 mg: Světle zelené oválné potahované tablety s označením "AMGEN" na jedné straně a "60" na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba sekundární hyperparatyreózy u dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

Podle potřeby může být Parareg součástí léčebného režimu spolu s preparáty vázajícími fosfáty a/nebo s deriváty vitaminu D (viz bod 5.1).

Léčba hyperkalcémie u pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek.
- s primární hyperparatyreózou (HPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání. Parareg se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinacalcetu, je-li užíván se stravou (viz bod 5.2). Tablety se užívají celé, nedělené.

Poškození jater

Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně závažným až těžkým poškozením jater by v průběhu úpravy dávkování a pokračující léčby měla být Parareg užíván s opatrností a léčba by měla být pod přísným lékařským dohledem. (viz bod 4.4 a 5.2).

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka Pararegu by měla být upravována každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH assay). Hladina PTH by měla být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání přípravku Parareg, viz bod aktuální směrnice léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky Pararegu. Dále je třeba PTH kontrolovat přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Ke stanovení hladiny PTH lze použít měření intaktního PTH (iPTH) nebo bio-intaktního PTH (biPTH); podávání Pararegu nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Informace o farmakokinetickém a farmakodynamickém profilu cinakalcetu uvádí bod 5.1.

Hladinu kalcia v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby Pararegem nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky by měla být hladina kalcia v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. Při poklesu hladiny kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí je třeba učinit příslušná opatření (viz bod 4.4). Podle potřeby by měla být zahájena současná léčba přípravky vázajícími fosfáty a/nebo podávání derivátů vitamínu D.

Děti a mladiství

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla stanovena u pacientů mladších 18 let.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka Pararegu pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka Pararegu by měla být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového kalcia klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina kalcia v séru by měla být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky Pararegu. Po dosažení udržovací dávky by mělo být sérové kalcium kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek Pararegu by měla být hladina kalcia v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby Pararegem (viz bod 5.1).

Děti a mladiství

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla stanovena u pacientů mladších 18 let.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Křečové stavy

Ve třech klinických studiích, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s chronickým onemocněním ledvin, uvádělo pět procent pacientů křečové stavy v anamnéze před zahájením studie, a to stejně ve skupině léčené Pararegem i ve skupině užívající placebo. V průběhu těchto studií byly křečové stavy pozorovány u 1,4% pacientů ve skupině užívající Parareg a u 0,4% ve skupině s placebem. Ačkoli podstata tohoto rozdílu není zcela jasná, prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání, u kterých nemůže být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin

kalcia. Data z klinických studií popisují hypotenzi u 7% pacientů léčených cinakalcetem a u 12% pacientů dostávajících placebo, srdeční selhání se vyskytlo u 2% pacientů dostávajících cinakalcet nebo placebo.

Sérové kalcium

Léčba Pararegem by neměla být zahájena u pacientů s hladinou kalcia v séru pod spodní hranicí normálního rozpětí (korigováno k albuminu). Vzhledem k tomu, že cinakalcet hladinu sérového kalcia snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcémie (viz bod 4.2). Dialyzovaným pacientům s chronickým onemocněním ledvin, kterým byl podáván Parareg, byly naměřeny hodnoty sérového kalcia nižší než 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) ve 4 %. V případě výskytu hypokalcémie lze ke zvýšení hladiny kalcia podávat přípravky, které vážou fosfáty a obsahují kalcium, deriváty vitamínu D a/nebo upravit koncentraci kalcia v dialyzačním roztoku. Pokud hypokalcémie přetrvává, dávku Pararegu snižte nebo jej zcela vysadte. Hypokalcémie se může projevit parestéziemi, bolestmi svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi.

Cinakalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených cinakalcetem je zvýšené riziko hypokalcémie (sérové hladiny kalcia < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinakalcetem, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové ledvinné funkce.

Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5 násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených Pararegem pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku Pararegu a/nebo derivátů vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu

U pacientů s pokročilým onemocněním ledvin bývají hladiny testosteronu v séru často sniženy. V klinické studii dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3% u pacientů léčených Pararegem a o 16,3% u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených Pararegem zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam tohoto poklesu sérového testosteronu není znám.

Porucha jaterních funkcí

Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně závažným až těžkým postižením jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byl Parareg u těchto pacientů užíván s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz bod 4.2 a 5.2).

Interakce

Zvýšené opatrnosti je třeba, pokud je Parareg podáván společně se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4 a/nebo CYP1A2. Může být nezbytné upravit dávku Pararegu (viz bod 4.5).

Zvýšené opatrnosti je třeba, pokud je Parareg podáván společně s individuálně dávkovanými léky o úzkém terapeutickém indexu, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6. Může být nezbytné upravit dávkování současně podávaných léků (viz bod 4.5).

Plazmatické hladiny cinakalcetu u kuřáků mohou být sníženy indukci metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinakalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčiv na cinakalcet

Cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinakalcetu. Jestliže pacient užívající Parareg zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itraconazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování Pararegu upravit (viz bod 4.4).

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36-38% vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxaminu, ciprofloxacinu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebylo zkoumáno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

Calcium carbonicum: Současné podávání uhličitanu vápenatého (calcium carbonicum – jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Sevelamer: Současné podávání sevelameru (2400 mg třikrát denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Pantoprazol: Současné podávání pantoprazolu (80 mg jednou denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Účinek cinakalcetu na jiná léčiva

Léčivé přípravky metabolizované enzymem P450 2D6 (CYP2D6): cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li Parareg podáván s individuálně dávkovanými látkami s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol užívaný při srdečním selhání, desipramin, nortriptylin, klomipramin) (viz bod 4.4).

Desipramin: Souběžné podávání 90 mg cinakalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením jaterního isoenzymu CYP 2D6, významně zvýšilo hladiny desipraminu a to až 3,6 krát (90 % interval spolehlivosti od 3,0 do 4,4) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP 2D6.

Warfarin: Opakované perorální podání cinakalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII) warfarinu.

Absence účinku cinakalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání pacientům signalizuje, že cinakalcet není u člověka induktorem CYP3A4, CYP1A2 nebo CYP2C9.

Midazolam: Současné podávání cinakalcetu (90mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinakalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP3A5, jako jsou některá imunosupresiva, včetně cyklosporinu a takrolimu.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinakalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanek a králíků neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu váhy plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici. (viz bod

5.3). Parareg by se měl během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není známo, zda je cinakalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinakalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko:plazma. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii Pararegem, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. .

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnosti řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Sekundární hyperparatyreóza

Údaje byly získány v kontrolovaných studiích zahrnujících 656 pacientů užívajících Parareg a 470 pacientů užívajících placebo po dobu až 6 měsíců. K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patřila nevolnost a zvracení. Nevolnost se vyskytla u 31% pacientů léčených Pararegem a 19% pacientů užívajících placebo, zvracení pak u 27% léčených Pararegem a 15% užívajících placebo. Uvedené nežádoucí účinky byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů pouze přechodného charakteru. Přerušení terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo především pro nevolnost (1% placebo; 5% cinakalcet) a zvracení (< 1% placebo; 4% cinakalcet).

Nežádoucí účinky, definované jako účinky nežádoucího charakteru, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinakalcetem na podkladě prokázaného stanovení příčinných souvislostí a které převyšují placebo ve dvojitě zaslepených klinických studiích, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení : velmi časté (> 1/10); časté (> 1/100, < 1/10); méně časté (> 1/1,000, < 1/100); vzácné (> 1/10,000, < 1/1,000); velmi vzácné (< 1/10,000).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: přecitlivělost

Poruchy imunitního systému

Méně časté: přecitlivělost

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie (nechutenství)

Poruchy nervového systému

Časté: závrať, parestzie

Méně časté: křeče

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nevolnost, zvracení

Méně časté: dyspepsie (poruchy trávení), průjem

Poruchy kůže a podkoží

Časté: vyrážka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Časté: myalgie (bolesti svalů)

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: astenie (slabost)

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Časté: hypokalcémie (viz bod 4.4), snížená hladina testosteronu (viz bod 4.4)

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Profil bezpečnosti Pararegu je pro tyto skupiny pacientů obecně shodný s profilem u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Nejčastějšími nežádoucími účinky v těchto skupinách pacientů byly nevolnost a zvracení.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo srdečního selhání související s užíváním tohoto léčivého přípravku.

4.9 Předávkování

Dávky až 300 mg jednou denně byly pro dialyzované pacienty bezpečné.

Předávkování Pararegem může vyvolat hypokalcémii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným příznakům hypokalcémie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinakalcetu na bílkoviny není hemodialýza při předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparatyreoidální přípravky. ATC kód: H05BX01

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinakalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny kalcia v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinakalcetu. Krátce po podání začíná klesat hladina PTH a dosahuje nejnižší hodnoty za přibližně 2 až 6 hodin, což odpovídá C_{max} cinakalcetu. Poté, když hladina cinakalcetu začne klesat, PTH stoupá až do doby 12 hodin po podání dávky, dále pak přetrvává přibližně konstantní suprese PTH až do konce intervalu mezi podáním jednodenních dávek. Při klinických studiích Pararegu byly hladiny PTH vyšetřovány na konci tohoto intervalu mezi dávkami léku.

Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace kalcia v séru konstantní během intervalu mezi dávkami.

Sekundární hyperparatyreóza

Uskutečnily se tři šestiměsíční, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s neléčenou sekundární hyperparatyreózou s pokročilým onemocněním ledvin ($n=1136$). Demografické a základní vstupní znaky byly typické pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou. Střední hodnota vstupní hladiny iPTH, zahrnující všechny 3 studie, byla 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinakalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. 66% pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitamínu D a více než 90% užívalo přípravky vytvářející vazby s fosfáty. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového kalcia a fosforu ($Ca \times P$), kalcia a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinakalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly shodné ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo základního kritéria úspěšnosti

(definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) dosaženo u 41%, 46% a 35% pacientů užívajících cinakalcet ve srovnání s 4%, 7% a 6% pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o $\geq 30\%$ bylo dosaženo přibližně u 60% pacientů, kteří užívali cinakalcet, a tento účinek byl shodný u celého spektra vstupních hodnot iPTH. Střední pokles sérového Ca x P, kalcia a fosforu byl 14%, 7% a 8% v jednotlivých studiích.

Pokles iPTH a Ca x P přetrvával po dobu 12 měsíců léčby. Cinakalcet snižoval iPTH, Ca x P, hladinu kalcia a fosforu bez ohledu na počáteční hodnoty iPTH nebo Ca x P, způsob dialýzy (peritoneální dialýza versus hemodialýza), trvání dialýzy, nebo zda pacient užíval deriváty vitamínu D, či nikoli.

Snížení hladiny PTH bylo spojeno s nesignifikantním poklesem markerů kostního metabolismu (specifický kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-telopeptid, obměna kostní hmoty (bone turnover) a kostní fibróza). Podle dodatečného vyhodnocení souhrnných údajů za 6 a 12 měsíců klinických studií byl Kaplan-Meierův odhad pro zlomeniny kostí a paratyreoidektomie nižší ve skupině užívající cinakalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinakalcet snížil hladinu PTH v jejich případě stejně jako u dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s ledvinným selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinakalcet, jsou více ohroženi hypokalcémií, než cinakalcetem léčení pacienti s pokročilým onemocněním ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V klíčové studii užívalo cinakalcet 46 pacientů (29 s karcinomem příštítného tělíska a 17 s primární HPT (u kterých paratyreoidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT). Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Základním ukazatelem studie byl pokles hladiny sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla střední hladina sérového kalcia z 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osmnácti z 29 pacientů (62%) s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88%) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání Pararegu dosáhne cinakalcet maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2 - 6 hodin.

Na základě srovnávacích studií je absolutní biologická dostupnost cinakalcetu podávaného nalačno odhadována asi na 20-25%. Podání Pararegu současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50-80%. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a závěrečným poločasem 30-40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací. AUC a C_{max} cinakalcetu se zvyšují přibližně lineárně při dávkování od 30 do 180 mg jednou denně. Při dávkách nad 200 mg je absorpce saturována pravděpodobně následkem špatné rozpustnosti. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem. Distribuční objem je vysoký (přibližně 1000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinakalcet se váže přibližně z 97% na plazmatické bílkoviny a do červených krvinek proniká minimálně.

Cinacalcet je metabolizován četnými enzymy, převážně CYP3A4 a CYP1A2 (podíl CYP1A2 nebyl klinicky specifikován). Hlavní metabolity v oběhu jsou inaktivní.

Podle údajů získaných *in vitro* je cinacalcet silný inhibitor CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 nebo induktory CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinacalcet rychle a rozsáhle metabolizován oxidací a následnou konjugací. Vylučování metabolitů ledvinami byla převládající cesta eliminace radioaktivity. Asi 80% dávky se objevilo v moči a 15% ve stolici.

Starší pacienti: Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice cinacalcetu v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetický profil cinacalcetu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou renálních funkcí a u pacientů hemodialyzovaných nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha jaterních funkcí: Lehké poškození jater znatelně neovlivnilo farmakokinetiku cinacalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinacalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkým poškozením jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkým poškozením jater. Střední poločas cinacalcetu je prodloužen o 33%, respektive 70% u pacientů se středně závažným, respektive těžkým, poškozením jater. Poškození jaterních funkcí nemá vliv na vazbu cinacalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování upravuje individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, není u pacientů s poškozením jater žádná další úprava dávky nutná (viz bod 4.2 a 4.4).

Pohlaví: Clearance cinacalcetu může být u žen nižší než u mužů. Vzhledem k tomu, že dávka se stanovuje individuálně, není nutné dávku dále upravovat podle pohlaví pacienta.

Děti a mladiství: studie hodnotící farmakokinetiku cinacalcetu u pacientů ve věku < 18 let nebyly provedeny.

Kouření: Clearance cinacalcetu je u kuřáků vyšší než u nekuřáků, pravděpodobně indukcí metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinacalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cinacalcet neměl teratogenní účinky na králíky, kterým byl podáván 0,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky pro člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka - 180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

U březích potkaních samic byl při nejvyšších dávkách pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti a příjmu potravy. Pokles váhy plodu byl zjištěn u těchto samic při dávkách vyvolávajících těžkou hypokalcémií. Bylo prokázáno, že cinacalcet prochází placentární bariérou u králíků.

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinacalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou úzké kvůli hypokalcémii, která byla pozorována u zvířat a která limituje dávku. Ve studiích s hlodavci, zaměřených na vliv opakovaně podávané dávky na toxicitu a karcinogenicitu, byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán ve studiích provedených se psy ani s opicemi a nebyl pozorován ani v humánních klinických studiích, kde patřil možný vznik katarakty ke sledovaným parametrům. Je známo, že katarakty se mohou vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcémie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěny hodnoty IC_{50} pro serotoninový přenašeč 7krát vyšší a pro K_{ATP} kanály 12krát vyšší než EC_{50} pro kalciový receptor získaná za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinacalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předželatinovaný kukuřičný škrob
Celulosa mikrokrytalická
Povidon
Krospovidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Karnaubový vosk
Zeleň Opadry II: (monohydrát laktosy hypromelosa, oxid titaničitý(E171), triacetin , indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172)
Čirá Opadry : (hypromelosa, makrogol)
Černá Opacode, barva tisku: (šelaková glazura (šelak), černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 4 roky.
Lahev: 4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aclar/PVC/PVAc/Al blistr obsahující 14 tablet. Velikost balení: 1 blistr (14 tablet), 2 blistry (28 tablet), 6 blisterů (84 tablet) v papírové skládáče.

Lahev z HDPE (polyetylén o vysoké hustotě) s desikantem v zásobníku, polyesterovým závitem a pojistným šroubovací uzávěrem z polypropylenu s vložkou, vložený do papírové skládáčky. Každá lahev obsahuje 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/293/005-007
EU/1/04/293/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. říjen 2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Parareg 90 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cinacalceti hydrochloridum 90 mg v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

90 mg: Světle zelené oválné potahované tablety s označením "AMGEN" na jedné straně a "90" na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba sekundární hyperparatyreózy u dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

Podle potřeby může být Parareg součástí léčebného režimu spolu s preparáty vázajícími fosfáty a/nebo s deriváty vitaminu D (viz bod 5.1).

Léčba hyperkalcémie u pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek.
- s primární hyperparatyreózou (HPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání. Parareg se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinacalcetu, je-li užíván se stravou (viz bod 5.2). Tablety se užívají celé, nedělené.

Poškození jater

Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně závažným až těžkým poškozením jater by v průběhu úpravy dávkování a pokračující léčby měla být Parareg užíván s opatrností a léčba by měla být pod přísným lékařským dohledem. (viz bod 4.4 a 5.2).

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka Pararegu by měla být upravována každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH assay). Hladina PTH by měla být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání přípravku Parareg, viz bod aktuální směrnice léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky Pararegu. Dále je třeba PTH kontrolovat přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Ke stanovení hladiny PTH lze použít měření intaktního PTH (iPTH) nebo bio-intaktního PTH (biPTH); podávání Pararegu nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Informace o farmakokinetickém a farmakodynamickém profilu cinakalcetu uvádí bod 5.1.

Hladinu kalcia v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby Pararegem nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky by měla být hladina kalcia v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. Při poklesu hladiny kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí je třeba učinit příslušná opatření (viz bod 4.4). Podle potřeby by měla být zahájena současná léčba přípravky vázajícími fosfáty a/nebo podávání derivátů vitamínu D.

Děti a mladiství

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla stanovena u pacientů mladších 18 let.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučená počáteční dávka Pararegu pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka Pararegu by měla být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového kalcia klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina kalcia v séru by měla být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky Pararegu. Po dosažení udržovací dávky by mělo být sérové kalcium kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek Pararegu by měla být hladina kalcia v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby Pararegem (viz bod 5.1).

Děti a mladiství

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla stanovena u pacientů mladších 18 let.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Křečové stavy

Ve třech klinických studiích, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s chronickým onemocněním ledvin, uvádělo pět procent pacientů křečové stavy v anamnéze před zahájením studie, a to stejně ve skupině léčené Pararegem i ve skupině užívající placebo. V průběhu těchto studií byly křečové stavy pozorovány u 1,4% pacientů ve skupině užívající Parareg a u 0,4% ve skupině s placebem. Ačkoli podstata tohoto rozdílu není zcela jasná, prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání, u kterých nemůže být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin

kalcia. Data z klinických studií popisují hypotenzi u 7% pacientů léčených cinakalcetem a u 12% pacientů dostávajících placebo, srdeční selhání se vyskytlo u 2% pacientů dostávajících cinakalcet nebo placebo.

Sérové kalcium

Léčba Pararegem by neměla být zahájena u pacientů s hladinou kalcia v séru pod spodní hranicí normálního rozpětí (korigováno k albuminu). Vzhledem k tomu, že cinakalcet hladinu sérového kalcia snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcémie (viz bod 4.2). Dialyzovaným pacientům s chronickým onemocněním ledvin, kterým byl podáván Parareg, byly naměřeny hodnoty sérového kalcia nižší než 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) ve 4 %. V případě výskytu hypokalcémie lze ke zvýšení hladiny kalcia podávat přípravky, které vážou fosfáty a obsahují kalcium, deriváty vitamínu D a/nebo upravit koncentraci kalcia v dialyzačním roztoku. Pokud hypokalcémie přetrvává, dávku Pararegu snižte nebo jej zcela vysadte. Hypokalcémie se může projevit parestéziemi, bolestmi svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi.

Cinakalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených cinakalcetem je zvýšené riziko hypokalcémie (sérové hladiny kalcia < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinakalcetem, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové ledvinné funkce.

Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5 násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených Pararegem pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku Pararegu a/nebo derivátů vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu

U pacientů s pokročilým onemocněním ledvin bývají hladiny testosteronu v séru často sniženy. V klinické studii dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3% u pacientů léčených Pararegem a o 16,3% u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených Pararegem zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam tohoto poklesu sérového testosteronu není znám.

Porucha jaterních funkcí

Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně závažným až těžkým postižením jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byl Parareg u těchto pacientů užíván s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz bod 4.2 a 5.2).

Interakce

Zvýšené opatrnosti je třeba, pokud je Parareg podáván společně se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4 a/nebo CYP1A2. Může být nezbytné upravit dávku Pararegu (viz bod 4.5).

Zvýšené opatrnosti je třeba, pokud je Parareg podáván společně s individuálně dávkovanými léky o úzkém terapeutickém indexu, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6. Může být nezbytné upravit dávkování současně podávaných léků (viz bod 4.5).

Plazmatické hladiny cinakalcetu u kuřáků mohou být sníženy indukci metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinakalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčiv na cinakalcet

Cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinakalcetu. Jestliže pacient užívající Parareg zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itraconazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování Pararegu upravit (viz bod 4.4).

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36-38% vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxaminu, ciprofloxacinu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebylo zkoumáno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

Calcium carbonicum: Současné podávání uhličitanu vápenatého (calcium carbonicum – jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Sevelamer: Současné podávání sevelameru (2400 mg třikrát denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Pantoprazol: Současné podávání pantoprazolu (80 mg jednou denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Účinek cinakalcetu na jiná léčiva

Léčivé přípravky metabolizované enzymem P450 2D6 (CYP2D6): cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li Parareg podáván s individuálně dávkovanými látkami s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol užívaný při srdečním selhání, desipramin, nortriptylin, klomipramin) (viz bod 4.4).

Desipramin: Souběžné podávání 50 mg cinakalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením jaterního isoenzymu CYP 2D6, významně zvýšilo hladiny desipraminu a to až 3,6 krát (90 % interval spolehlivosti od 3,0 do 4,4) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP 2D6.

Warfarin: Opakované perorální podání cinakalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII) warfarinu.

Absence účinku cinakalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání pacientům signalizuje, že cinakalcet není u člověka induktorem CYP3A4, CYP1A2 nebo CYP2C9.

Midazolam: Současné podávání cinakalcetu (90mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinakalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP3A5, jako jsou některá imunosupresiva, včetně cyklosporinu a takrolimu.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinakalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanek a králíků neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu váhy plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici. (viz bod

5.3). Parareg by se měl během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není známo, zda je cinakalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinakalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko:plazma. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii Pararegem, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. .

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnosti řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Sekundární hyperparatyreóza

Údaje byly získány v kontrolovaných studiích zahrnujících 656 pacientů užívajících Parareg a 470 pacientů užívajících placebo po dobu až 6 měsíců. K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům patřila nevolnost a zvracení. Nevolnost se vyskytla u 31% pacientů léčených Pararegem a 19% pacientů užívajících placebo, zvracení pak u 27% léčených Pararegem a 15% užívajících placebo. Uvedené nežádoucí účinky byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů pouze přechodného charakteru. Přerušení terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo především pro nevolnost (1% placebo; 5% cinakalcet) a zvracení (< 1% placebo; 4% cinakalcet).

Nežádoucí účinky, definované jako účinky nežádoucího charakteru, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinakalcetem na podkladě prokázaného stanovení příčinných souvislostí a které převyšují placebo ve dvojitě zaslepených klinických studiích, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení : velmi časté (> 1/10); časté (> 1/100, < 1/10); méně časté (> 1/1,000, < 1/100); vzácné (> 1/10,000, < 1/1,000); velmi vzácné (< 1/10,000).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: přecitlivělost

Poruchy imunitního systému

Méně časté: přecitlivělost

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie (nechutenství)

Poruchy nervového systému

Časté: závrať, parestázie

Méně časté: křeče

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nevolnost, zvracení

Méně časté: dyspepsie (poruchy trávení), průjem

Poruchy kůže a podkoží

Časté: vyrážka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Časté: myalgie (bolesti svalů)

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: astenie (slabost)

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Časté: hypokalcémie (viz bod 4.4), snížená hladina testosteronu (viz bod 4.4)

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Profil bezpečnosti Pararegu je pro tyto skupiny pacientů obecně shodný s profilem u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Nejčastějšími nežádoucími účinky v těchto skupinách pacientů byly nevolnost a zvracení.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo srdečního selhání související s užíváním tohoto léčivého přípravku.

4.9 Předávkování

Dávky až 300 mg jednou denně byly pro dialyzované pacienty bezpečné.

Předávkování Pararegu může vyvolat hypokalcémii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným příznakům hypokalcémie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinakalcetu na bílkoviny není hemodialýza při předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparatyreoidální přípravky, ATC kód: H05BX01

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinakalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny kalcia v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinakalcetu. Krátce po podání začíná klesat hladina PTH a dosahuje nejnižší hodnoty za přibližně 2 až 6 hodin, což odpovídá C_{max} cinakalcetu. Poté, když hladina cinakalcetu začne klesat, PTH stoupá až do doby 12 hodin po podání dávky, dále pak přetrvává přibližně konstantní suprese PTH až do konce intervalu mezi podáním jednodenních dávek. Při klinických studiích Pararegu byly hladiny PTH vyšetřovány na konci tohoto intervalu mezi dávkami léku.

Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace kalcia v séru konstantní během intervalu mezi dávkami.

Sekundární hyperparatyreóza

Uskutečnily se tři šestiměsíční, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s neléčenou sekundární hyperparatyreózou s pokročilým onemocněním ledvin ($n=1136$). Demografické a základní vstupní znaky byly typické pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou. Střední hodnota vstupní hladiny iPTH, zahrnující všechny 3 studie, byla 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinakalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. 66% pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitamínu D a více než 90% užívalo přípravky vytvářející vazby s fosfáty. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového kalcia a fosforu ($Ca \times P$), kalcia a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinakalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly shodné ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo základního kritéria úspěšnosti (definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) dosaženo u 41%,

46% a 35% pacientů užívajících cinakalcet ve srovnání s 4%, 7% a 6% pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o $\geq 30\%$ bylo dosaženo přibližně u 60% pacientů, kteří užívali cinakalcet, a tento účinek byl shodný u celého spektra vstupních hodnot iPTH. Střední pokles sérového Ca x P, kalcia a fosforu byl 14%, 7% a 8% v jednotlivých studiích.

Pokles iPTH a Ca x P přetrvával po dobu 12 měsíců léčby. Cinakalcet snižoval iPTH, Ca x P, hladinu kalcia a fosforu bez ohledu na počáteční hodnoty iPTH nebo Ca x P, způsob dialýzy (peritoneální dialýza versus hemodialýza), trvání dialýzy, nebo zda pacient užíval deriváty vitamínu D, či nikoli.

Snížení hladiny PTH bylo spojeno s nesignifikantním poklesem markerů kostního metabolismu (specifický kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-telopeptid, obměna kostní hmoty (bone turnover) a kostní fibróza). Podle dodatečného vyhodnocení souhrnných údajů za 6 a 12 měsíců klinických studií byl Kaplan-Meierův odhad pro zlomeniny kostí a paratyreoidektomie nižší ve skupině užívající cinakalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinakalcet snížil hladinu PTH v jejich případě stejně jako u dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s ledvinným selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinakalcet, jsou více ohroženi hypokalcémií, než cinakalcetem léčení pacienti s pokročilým onemocněním ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V klíčové studii užívalo cinakalcet 46 pacientů (29 s karcinomem příštítného tělíska a 17 s primární HPT (u kterých paratyreoidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT. Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Základním ukazatelem studie byl pokles hladiny sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla střední hladina sérového kalcia z 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osmnácti z 29 pacientů (62%) s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88%) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání Pararegu dosáhne cinakalcet maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2 - 6 hodin.

Na podkladě srovnávacích studií je absolutní biologická dostupnost cinakalcetu podávaného nalačno odhadována asi na 20-25%. Podání Pararegu současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50-80%. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a závěrečným poločasem 30-40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací. AUC a C_{max} cinakalcetu se zvyšují přibližně lineárně při dávkování od 30 do 180 mg jednou denně. Při dávkách nad 200 mg je absorpce saturována pravděpodobně následkem špatné rozpustnosti. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem. Distribuční objem je vysoký (přibližně 1000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinakalcet se váže přibližně z 97% na plazmatické bílkoviny a do červených krvinek proniká minimálně.

Cinacalcet je metabolizován četnými enzymy, převážně CYP3A4 a CYP1A2 (podíl CYP1A2 nebyl klinicky specifikován). Hlavní metabolity v oběhu jsou inaktivní.

Podle údajů získaných *in vitro* je cinacalcet silný inhibitor CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 nebo induktory CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinacalcet rychle a rozsáhle metabolizován oxidací a následnou konjugací. Vylučování metabolitů ledvinami byla převládající cesta eliminace radioaktivity. Asi 80% dávky se objevilo v moči a 15% ve stolici.

Starší pacienti: Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice cinacalcetu v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetický profil cinacalcetu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou renálních funkcí a u pacientů hemodialyzovaných nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha jaterních funkcí: Lehké poškození jater znatelně neovlivnilo farmakokinetiku cinacalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinacalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkým poškozením jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkým poškozením jater. Střední poločas cinacalcetu je prodloužen o 33%, respektive 70% u pacientů se středně závažným, respektive těžkým, poškozením jater. Poškození jaterních funkcí nemá vliv na vazbu cinacalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování upravuje individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, není u pacientů s poškozením jater žádná další úprava dávky nutná (viz bod 4.2 a 4.4).

Pohlaví: Clearance cinacalcetu může být u žen nižší než u mužů. Vzhledem k tomu, že dávka se stanovuje individuálně, není nutné dávku dále upravovat podle pohlaví pacienta.

Děti a mladiství: studie hodnotící farmakokinetiku cinacalcetu u pacientů ve věku < 18 let nebyly provedeny.

Kouření: Clearance cinacalcetu je u kuřáků vyšší než u nekuřáků, pravděpodobně indukci metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinacalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cinacalcet neměl teratogenní účinky na králíky, kterým byl podáván 0,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky pro člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka -180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

U březích potkaních samic byl při nejvyšších dávkách pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti a příjmu potravy. Pokles váhy plodu byl zjištěn u těchto samic při dávkách vyvolávajících těžkou hypokalcémii. Bylo prokázáno, že cinacalcet prochází placentární bariérou u králíků.

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinacalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou úzké kvůli hypokalcémii, která byla pozorována u zvířat a která limituje dávku. Ve studiích s hlodavci, zaměřených na vliv opakovaně podávané dávky na toxicitu a karcinogenitu, byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán ve studiích provedených se psy ani s opicemi a nebyl pozorován ani v humánních klinických studiích, kde patřil možný vznik katarakty ke sledovaným parametrům. Je známo, že katarakty se mohou vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcémie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěny hodnoty IC_{50} pro serotoninový přenašeč 7krát vyšší a pro K_{ATP} kanály 12krát vyšší než EC_{50} pro kalciový receptor získaná za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinacalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předželatinovaný kukuřičný škrob
Celulosa mikrokrytalická
Povidon
Krospovidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Karnaubový vosk
Zeleň Opadry II: (monohydrát laktosy hypromelosa, oxid titaničitý(E171), triacetin , indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172)
Čirá Opadry : (hypromelosa, makrogol)
Černá Opacode, barva tisku: (želatová glazura (želatina), černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 4 roky.
Lahev: 4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aclar/PVC/PVAc/Al blistr obsahující 14 tablet. Velikost balení: 1 blistr (14 tablet), 2 blistry (28 tablet), 6 blisterů (84 tablet) v papírové skládáče.

Lahev z HDPE (polyetylén o vysoké hustotě) s desikantem v zásobníku, polyesterovým závitem a pojistným šroubovací uzávěrem z polypropylenu s vložkou, vložený do papírové skládáčky. Každá lahev obsahuje 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/293/009-011
EU/1/04/293/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. říjen 2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY REGISTRACE

Medicinal product no longer authorised

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zabezpečit, aby byl systém farmakovigilance, jak je popsáný ve verzi 3 Modulu 1.8.1 registrační dokumentace, zavedený a funkční před uvedením léku na trh a po dobu, kdy je lék na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje provádět studie a související farmakovigilanční aktivity, které jsou podrobně uvedené ve Farmakovigilančním plánu v souladu s verzí 9. listopad 2007 Plánu řízení rizik (Risk Management Plan) uvedeného v Modulu 1.8.2 Žádosti o registraci přípravku a všech následujících aktualizací Plánu řízení rizik odsouhlasených CHMP.

Podle pokynu CHMP k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky se má aktualizovaný Plán řízení rizik předložit současně s každou další Periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Kromě toho by aktualizovaný Plán řízení rizik měl být předložen

- V případě, že se objeví nové informace, které mohou mít vliv na současné specifikace systému bezpečnosti, o Farmakovigilanční plán nebo aktivity k minimalizaci rizika.
- Do 60 dnů od zjištění významné skutečnosti (pro farmakovigilanci nebo minimalizaci rizika).
- Na žádost EMEA.

Medicinal product no longer authorised

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Medicinal product no longer authorised

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA OBSAHUJÍCÍ BLISTR**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 30 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 30 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/293/001-003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Medicinal product no longer authorised

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 30 mg tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Medicinal product no longer authorised

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
LAHEV**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 30 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 30 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRVAKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/293/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Medicinal product no longer authorised

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA OBSAHUJÍCÍ LAHEV**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 30 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 30 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRVAKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/295/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU
--

Medicinal product no longer authorised

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA OBSAHUJÍCÍ BLISTR**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 60 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 60 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/293/005-007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Medicinal product no longer authorised

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 60 mg tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Medicinal product no longer authorised

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
LAHEV**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 60 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 60 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLÉD DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRVAKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/293/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Medicinal product no longer authorised

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA OBSAHUJÍCÍ LAHEV**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 60 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 60 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRVAKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/293/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA OBSAHUJÍCÍ BLISTR**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 90 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 90 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/293/009-011

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 90 mg tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Medicinal product no longer authorised

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
LAHEV**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 90 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 90 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRVAKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/293/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Medicinal product no longer authorised

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA OBSAHUJÍCÍ LAHEV**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parareg 90 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje 90 mg cinacalcetu (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRVAKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/04/293/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Medicinal product no longer authorised

PŘÍBALOVÁ INFORMACE- INFORMACE PRO UŽIVATELE

Parareg 30 mg potahované tablety
Parareg 60 mg potahované tablety
Parareg 90 mg potahované tablety
Cinacalceti hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.

Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.

Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohly by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete

1. Co je Parareg a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Parareg užívat
3. Jak se Parareg užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Parareg uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PARAREG A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Parareg účinkuje tak, že kontroluje hladiny paratyroidního hormonu (PTH), vápníku a fosforu ve Vašem těle. Používá se k léčbě poruch funkce tzv. příštítných tělísek. Příštítná tělíska jsou čtyři drobné žlázy, uložené na krku v blízkosti štítné žlázy, které produkují hormon zvaný parathormon (PTH).

Parareg se používá:

- na léčbu sekundární hyperparatyreózy u pacientů s onemocněním ledvin, kteří jsou na dialýze.
- na snížení vysokých hladin vápníku v krvi (hyperkalcémie) u pacientů s rakovinou příštítné žlázy
- na snížení vysokých hladin vápníku v krvi (hyperkalcémie) u pacientů s primární hyperparatyreózou, kteří mají stále vysoké hladiny vápníku po odstranění příštítné žlázy nebo u kterých odstranění žlázy není možné.

Při primární a sekundární hyperparatyreóze produkují příštítné žlázy příliš mnoho PTH. To může způsobit úbytek vápníku v kostech, což může vést k bolesti kostí a zlomeninám, k onemocnění srdce a cév, k ledvinovým kamenům, duševním poruchám a komatu.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PARAREG UŽÍVAT

Neužívejte Parareg:

- **NEUŽÍVEJTE** Parareg, jestliže jste **alergický(á)** (přecitlivělý(á)) na cinakalcet nebo na kteroukoliv další složku Pararegu.

Zvláštní opatrnosti při použití Pararegu je zapotřebí

Než začnete užívat Parareg, upozorněte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy prodělal(a)

- onemocnění spojené s **křečmi**: Riziko vzniku křečí je vyšší, pokud jste je měl(a) už dříve
onemocnění jater

Během léčby Pararegem informujte svého lékaře:

- pokud začnete či skončíte s kouřením v době užívání Pararegu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte nebo jste v poslední době užíval(a) ještě jiné léky, včetně těch, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis.

Prosím, informujte svého lékaře pokud užíváte:

Následující léky mohou ovlivnit účinek Pararegu:

- léky používané k léčbě **kožních a houbových infekcí** (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol)
- antibiotika používaná k léčbě **bakteriálních infekcí** (telithromycin, rifampicin) léky používané k léčbě **HIV** infekce a **AIDS** (ritonavir)

Parareg může ovlivnit účinek následujících léků:

- léky používané na léčbu **deprese** (amitriptylin, desipramin, nortriptylin, klomipramin a fluvoxamin)
- léky používané na léčbu **změn srdečního pulzu** (flekainida propafenon),
- léky používané na léčbu **vysokého krevního tlaku** (metoprolol používaný při srdečním selhání)
- antibiotika používaná k léčbě **bakteriálních infekcí** (ciprofloxacin)

Užívání Pararegu s jídlem a pitím

Parareg se má užívat při jídle nebo krátce po něm.

Těhotenství a kojení

Vždy oznámte svému lékaři, že jste těhotná nebo že těhotenství plánujete. Podávání Pararegu těhotným ženám nebylo studováno. V případě těhotenství může lékař Vaši léčbu upravit, protože by Parareg mohl poškodit plod.

Není známo, zda je Parareg vylučován do lidského mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda přerušit kojení nebo léčbu Pararegem.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Parareg by neměl ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Doporučuje se počkat a před řízením nebo obsluhou strojů zjistit, jak sa cítíte po užití Pararegu.

V případě intolerance některých cukrů

Jestliže Vás lékař upozornil na to, že trpíte nesnášenlivostí některých druhů cukru, obraťte se na svého lékaře před tím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

3. JAK SE PARAREG UŽÍVÁ

Parareg nesmějí užívat děti mladší 18 let.

Parareg užívejte vždy přesně tak, jak Vám řekne lékař. Pokud si nejste jisti, ověřte si to u lékaře či lékárníka. Lékař přesně určí, jaké množství Pararegu máte užívat.

Tablety Pararegu se musí užívat při jídle nebo krátce po něm, musí se polykat celé a nedělené.

Po dobu léčby Vám bude lékař pravidelně odebírat krev a sledovat léčbu a bude-li to třeba, dávku upraví.

Jestliže se léčíte pro sekundární hyperparatyreózu

Obvyklá počáteční dávka Pararegu je 30 mg (jedna tableta) jednou denně.

Jestliže se léčíte pro karcinom příštítných tělísek nebo primární hyperparatyreózu

Obvyklá počáteční dávka Pararegu je 30 mg (jedna tableta) dvakrát denně.

Jestliže jste užil(a) více Pararegu, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více Pararegu, než jste měl(a), oznamte to ihned svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Parareg

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Parareg, užijte následující dávku jako obvykle.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Parareg nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (pozorováno u více než 1 z 10 pacientů užívajících Parareg)

- nevolnost a zvracení, které jsou obvykle velmi mírné a netrvají dlouho.

Časté nežádoucí účinky (uváděné u více než 1 ze 100 pacientů užívajících Parareg):

- závratě
- pocity necitlivosti nebo brnění (parestézie)
- mimovolní ztráta chuti k jídlu - nechutenství (anorexie)
- bolesti svalů (myalgie)
- slabost (astenie)
- vyrážka
- snížená hladina testosteronu.

Méně časté nežádoucí účinky (uváděné u více než 1 z 1000 pacientů užívajících Parareg):

- křeče
- poruchy trávení (dyspepsie)
- průjem
- přecitlivělost (alergická reakce).

Pokud považujete kterýkoliv nežádoucí účinek za závažný nebo pokud zpozorujete nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

pokud se objeví pocit necitlivosti nebo brnění kolem úst, bolesti svalů nebo křeče, **ihned to oznamte svému lékaři**. Mohou to být známky příliš nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcémie).

Po použití Pararegu došlo u velmi malého počtu pacientů se srdečním selháním ke zhoršení stavu. U velmi malého počtu těchto pacientů byl také zaznamenán nízký krevní tlak (hypotenze). Z důvodu tak malého počtu případů není známo, jestli byly způsobeny Pararegem nebo ne.

5. JAK PARAREG UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

Parareg nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na papírové skládáče a blistru za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. (nebo) Parareg nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na papírové skládáče a obalu na tablety za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Parareg obsahuje:

Léčivou látkou je cinakalcet. Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg, 60 mg nebo 90 mg cinakalcetu (ve formě hydrochloridu).

Pomocné látky jsou:

- Škrob kukuřičný předbobtnaný
- Celulóza mikrokrytalická
- Polyidon
- Krosopovidon
- Magnesium-stearát
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablet :

- Karnaubový vosk
- Zelená Opadry (obsahující monohydrát laktosy, hypromelosu, oxid titaničitý (E171), triacetin, indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172))
- Čirá Opadry (obsahující hypromelosu, makrogol)

Barva tisku obsahuje: šelakovou glazuru, černý oxid železitý (E172).

Jak Parareg vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Parareg jsou potahované a mají světle zelenou barvu. Mají oválný tvar a potisk "30", "60" nebo "90" na jedné straně a „Amgen“ na straně druhé.

Parareg je dodáván v blistrech s potahovanými tabletami 30 mg, 60 mg nebo 90 mg. Jeden blistr obsahuje 14, 28 nebo 84 tablet a je v papírové skládáče.

(nebo) Parareg je dodáván v lahvích, které obsahují potahované tablety 30 mg, 60 mg nebo 90 mg a jsou v papírové skládáče. Každá lahev na tablety obsahuje 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Výrobce:

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

Držitel rozhodnutí o registraci:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy schválena červen 2008.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised