

Medicinal product no longer authorised

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 30 mg fillovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Fillovertrukket tablet (tablet).

30 mg: Lysegrønne, ovale, fillovertrukne tabletter mærket "AMGEN" på den ene side og "30" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af sekundær hyperparathyroidisme (HPT) hos patienter med slutstadium af nyresygdom (ESRD) i vedligeholdelsesdialyseterapi.

Parareg kan bruges som en del af en terapeutisk behandling, herunder fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler efter behov (se punkt 5.1).

Reduktion af hypercalcæmi hos patienter med:

- cancer i parathyroidea,
- primær HPT hos patienter, hvor der ville være indikation for parathyroidektomi på grundlag af serumkalciumniveauerne (som angivet i relevante behandlingsretningslinjer), men hos hvem parathyroidektomi ikke er klinisk mulig eller kontraindiceret.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug. Det anbefales, at Parareg tages sammen med mad eller kort efter et måltid, da studier har vist, at cinacalcets biofarmakokinetik øges, når det tages sammen med mad (se punkt 5.2). Tabletter skal tages hele og må ikke deles.

Hepatisk svækkelse

Ændring af startdosis er ikke nødvendig. Parareg skal bruges med forsigtighed hos patienter med moderat til alvorlig hepatisk svækkelse, og behandlingen skal overvåges nøje under dosistitrering og fortsat behandling (se punkt 4.4 og 5.2).

Sekundær hyperparathyroidisme

Voksne og ældre (> 65 år)

Den anbefalede startdosis er for voksne 30 mg én gang dagligt. Parareg skal titreres hver 2 til 4 uger til en maksimal dosis på 180 mg én gang dagligt for at opnå mål-parathyroideahormon (PTH) hos dialysepatienter på mellem 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) i analysen af den intakte PTH (iPTH). PTH-niveauet bør vurderes mindst 12 timer efter dosering med Parareg. De aktuelle retningslinjer for behandling skal følges.

PTH skal måles 1-4 uger efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. PTH skal måles ca. hver 1-3 måneder under vedligeholdelsesterapi. Enten den intakte PTH (iPTH) eller biointakte PTH (biPTH) kan bruges til at måle PTH-niveauet. Behandling med Parareg ændrer ikke forholdet mellem iPTH og biPTH.

Information om den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) profil for cinacalcet kan findes i punkt 5.1.

Under dosistitrering skal serumkalciumniveauet måles regelmæssigt og inden for 1 uge efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. Når vedligeholdelsesdosen er blevet fastslået, skal serumkalciumniveauet måles ca. 1 gang om måneden. Hvis serumkalciumniveauet falder til under normalområdet, skal det behandles som påkrævet (se punkt 4.4). Samtidig terapi med fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler skal justeres efter behov.

Børn og unge

Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået for patienter under 18 år.

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyreoidisme

Voksne og ældre (> 65 år)

Den anbefalede startdosis for Parareg for voksne er 30 mg to gange dagligt. Doseringen af Parareg skal titreres hver 2-4 uger i sekventielle doser på 30 mg to gange dagligt, 60 mg to gange dagligt, 90 mg to gange dagligt og 90 mg tre eller fire gange dagligt efter behov for at reducere serumkalciumkoncentrationen til eller til under den øvre grænse af normalområdet. Den maksimale dosis, der blev anvendt til kliniske forsøg, var 90 mg fire gange dagligt.

Serumkalcium skal måles inden for 1 uge efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. Når niveauerne for vedligeholdelsesdosis er blevet fastslået, skal serumkalcium måles hver 2-3 måneder. Efter titrering til den maksimale Parareg-dosis skal serumkalciumniveauet kontrolleres regelmæssigt. Hvis der ikke opretholdes klinisk relevante reduktioner i serumkalciumniveauet, bør det overvejes at afbryde Parareg-behandlingen (se punkt 5.1).

Børn og unge

Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået for patienter under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Krampeanfald

I tre kliniske undersøgelser med dialysepatienter med kronisk nyresygdom (CKD – Chronic Kidney Disease) rapporterede fem procent af patienterne i både Parareg- og placebogrupperne krampeanfald ved baselinie. I disse undersøgelser blev der observeret krampeanfald hos 1,4 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og 0,4 % af patienterne i placebogruppen. Grundlaget for den rapporterede forskel i forekomsten af krampeanfald er ikke klar, men tærsklen for krampeanfald sænkes ved betydelige reduktioner i serumkalciumniveauet.

Hypotension og/eller forværret hjertesvigt

I postmarketingundersøgelser af sikkerheden er der registreret isolerede, idiosynkratiske tilfælde af hypotension og/eller forværret hjertesvigt hos patienter med nedsat hjertefunktion. En kausal årsagsforbindelse til cinacalcet kunne ikke udelukkes helt i disse tilfælde, men kan afhjælpes ved at reducere serum-kalciumniveauet. Kliniske forsøgsdata har vist, at hypotension forekom hos 7 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, og hos 12 % af de patienter, der blev behandlet med placebo, mens hjertesvigt forekom hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med enten cinacalcet eller placebo.

Serumkalcium

Parareg-behandling må ikke påbegyndes hos patienter med et serumkalciumniveau (justeret for albumin), der ligger under den nedre grænse i normalområdet. Da cinacalcet sænker serumkalciumniveauet, skal patienterne omhyggeligt overvåges for forekomst af hypocalcæmi (se punkt 4.2). Hos de CKD-patienter, der var i dialyse, og som indtog Parareg, var 4 % af serumkalciumværdierne lavere end 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Ved hypocalcæmi kan kalciumholdige fosfatbindere, D-vitamin-steroler og/eller justering af kalciumkoncentrationen i dialysevæsken bruges til at hæve serumkalciumniveauet. Ved vedvarende hypocalcæmi skal dosen reduceres, eller administrationen af Parareg skal afbrydes. Potentielle manifestationer af hypocalcæmi kan omfatte paræstesier, myalgi, kramper, tetani og konvulsioner.

Cinacalcet er ikke indikeret til CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling. Forsøg har vist, at CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling, og behandles med cinacalcet har øget risiko for hypocalcæmi (serum-kalcium-niveauer < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]). Det er sammenlignet med CKD-patienter, der behandles med cinacalcet, hvilket kan skyldes lavere kalciumniveauer ved baseline og/eller resterende nyrefunktion.

Generelt

Paralytiske knoglesygdomme kan opstå, hvis PTH-niveauet konstant undertrykkes til under ca. 1,5 gange den øvre grænse af normalområdet i analysen af iPTH. Hvis PTH-niveauet falder til under det anbefalede målområde hos patienter, der behandles med Parareg, skal dosen af Parareg og/eller D-vitamin-steroler reduceres, eller behandlingen skal afbrydes.

Testosteronniveau

Testosteronniveauet ligger ofte under normalområdet hos patienter i slutstadiet af renal sygdom. I en klinisk undersøgelse af ESRD-patienter (end-stage renal disease) i dialyse faldt det fri testosteronniveau i gennemsnit med 31,3% hos de patienter, der blev behandlet med Parareg, og med 16,3 % hos patienterne i placebogruppen efter 6 måneders behandling. En åben udvidelse af denne undersøgelse viste ingen yderligere reduktioner af koncentrationerne af fri og total testosteron i en periode på 5 år hos patienter, der blev behandlet med Parareg. Den kliniske signifikans af disse reduktioner i serumtestosteron kendes ikke.

Hepatisk insufficiens

På grund af risikoen for 2 til 4 gange højere plasmaniveau af cinacalcet hos patienter med moderat til svær hepatisk svækkelse (Child-Pugh-klassifikation) skal Parareg anvendes med forsigtighed hos disse patienter, og behandlingen skal overvåges nøje (se punkt 4.2 og 5.2).

Interaktion

Der skal udvises forsigtighed ved administration af Parareg samtidig med stærke CYP3A4- og/eller CYP1A2-hæmmere eller -induktorer. Dosisjustering af Parareg kan være nødvendig (se punkt 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, når Parareg administreres sammen med individuelt titrerede lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2D6. Det kan være nødvendigt at justere dosen af samtidigt indtagne lægemidler (se punkt 4.5).

Plasmaniveauet af cinacalcet kan være lavere hos rygere på grund af induktion af CYP1A2-fremmet metabolisme. Det kan være nødvendigt at justere dosen, hvis en patient begynder eller holder med at ryge under behandling med cinacalcet (se punkt 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseres delvist af enzymet CYP3A4. Co-administration af 200 mg bid ketoconazol, som er en stærk hæmmer af CYP3A4, forårsagede en stigning i cinacalcet-niveauerne til ca. det dobbelte. Det kan være nødvendigt at justere dosen af Parareg, hvis en patient, der er i behandling med Parareg, påbegynder eller afbryder behandling med en stærk hæmmer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, telithromycin, voriconazol eller ritonavir) eller induktor (f.eks. rifampicin) for dette enzym (se punkt 4.4).

In vitro-data indikerer, at cinacalcet metaboliseres delvist af CYP1A2. Rygning inducerer CYP1A2. Clearance af cinacalcet blev observeret som 36-38 % højere hos rygere end hos ikke-rygere. Effekten af CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin) på cinacalcets plasmaniveau kendes ikke. Det kan være nødvendigt at justere dosis, hvis en patient begynder eller holder med at ryge, eller hvis samtidig behandling med stærke CYP1A2-hæmmere påbegyndes eller afbrydes.

Kalciumkarbonat: Co-administration af kalciumkarbonat (enkelt dosis på 1500 mg) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Sevelamer: Co-administration af sevelamer (2400 mg 3 gange dagligt) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Pantoprazol: Co-administration af pantoprazol (80 mg 1 gang dagligt) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Cinacalcets virkning på andre lægemidler

Lægemidler metaboliseret af enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet er en stærk hæmmer af CYP2D6. Det kan være nødvendigt at justere dosen af samtidigt indtagne lægemidler, når Parareg administreres med individuelt titrerede stoffer med et snævert terapeutisk indeks, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2D6 (f.eks. flecainid, propafenon, metoprolol administreret ved hjertesvigt, desipramin, nortriptylin og clomipramin) (se punkt 4.4).

Desipramin: Samtidig administration af 90 mg cinacalcet én gang dagligt med 50 mg desipramin, som er et tricyklisk antidepressivum, der primært metaboliseres af CYP2D6, øgede desipramineksponeringen betydeligt med ca. 3,6 gange (90 % CI 3.0, 4.4) i omfattende CYP2D6-metabolitter.

Warfarin: Flere orale doser af cinacalcet påvirkede ikke de farmakokinetiske eller farmakodynamiske egenskaber (målt med protrombintid og koagulationsfaktor VII) for warfarin.

Cinacalcets manglende påvirkning af de farmakokinetiske egenskaber for R- og S-warfarin og mangel på automatisk induktion efter multipel dosering hos patienter indikerer, at cinacalcet ikke hæmmer CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9 hos mennesker.

Midazolam: Samtidig administration af cinacalcet (90 mg) med oralt administreret midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, ændrede ikke farmakokinetikken for midazolam. Disse data tyder på, at cinacalcet ikke vil påvirke farmakokinetikken for disse lægemiddelklasser, som metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5, såsom visse immunsupprimerende midler, herunder cyclosporin og tacrolimus.

4.6 Graviditet og amning

Der forefindes ingen kliniske data om brugen af cinacalcet hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ingen direkte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, fødselsproces og postnatal udvikling. Der blev ikke observeret nogen embryonal/føtal toxicitet i undersøgelser af gravide rotter og kaniner, med undtagelse af lavere føtal kropsvægt hos rotter ved doser forbundet med toxicitet hos moderen (se punkt 5.3). Parareg må kun bruges under graviditet, hvis den potentielle nyttevirkning berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Det vides ikke, hvorvidt cinacalcet udskilles i human mælk. Cinacalcet udskilles i mælken hos ammende rotter med en høj mælk/plasma-ratio. Efter omhyggelig vurdering af nyttevirkning/risiko skal der tages en beslutning om enten at afbryde amningen eller behandlingen med Parareg.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indvirkningen på evnen til at føre bil eller bruge maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sekundær hyperparathyroidisme

Dataene fra kontrollerede undersøgelser omfatter 656 patienter, som fik tildelt Parareg, og 470 patienter, der fik tildelt placebo i op til 6 måneder. De hyppigst rapporterede uønskede virkninger var kvalme og opkastning, som forekom hos henholdsvis 31 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og hos 19 % af patienterne i placebogruppen, og 27 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og 15 % af patienterne i placebogruppen. Kvalme og opkastning var af mild til moderat art og af forbigående art hos de fleste patienter. Afbrydelse af behandlingen som et resultat af uønskede virkninger skyldtes hovedsageligt kvalme (1 % placebo, 5 % cinacalcet) og opkastning (< 1 % placebo, 4 % cinacalcet).

Bivirkninger, som med rimelighed kan henføres til cinacalcetbehandling på grundlag af vurdering af årsag, og som blev rapporteret i højere grad end ved behandling med placebo i kliniske undersøgelser med dobbelt-blindforsøg, er anført nedenfor ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($> 1/100$, $< 1/10$), usædvanlig ($> 1/1.000$, $< 1/100$), sjælden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Forstyrrelser i immunsystemet

Usædvanlig: hypersensitivitetsreaktioner

Metabolisme og ernæringssygdomme

Almindelig: anoreksi

Sygdomme i nervesystemet

Almindelig: svimmelhed, paræstesier

Usædvanlig: krampeanfald

Sygdomme i det gastrointestinale system

Meget almindelig: kvalme, opkastning

Usædvanlig: dyspepsi, diarre

Hudsygdomme og sygdomme i det subkutane væv

Almindelig: udslæt

Sygdomme i det muskuloskeletale væv og knoglerne

Almindelig: myalgi

Generelle sygdomme og problemer med indgiftssted

Almindelig: asteni

Undersøgelser

Almindelig: hypocalcæmi (se punkt 4.4), reducerede testosteronniveauer (se punkt 4.4)

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyreoidisme

Sikkerhedsprofilen for Parareg hos disse patientpopulationer stemmer generelt overens med det, der ses hos patienter med kroniske nyresygdomme.

De mest almindelige bivirkningsreaktioner hos disse patientpopulationer var kvalme og opkastning.

Postmarketing-erfaring

Der er registreret isolerede, idiosynkratiske tilfælde af hypertension og/eller forværret hjertesvigt hos patienter i behandling med cinacalcet med hæmmet hjertefunktion i postmarketingundersøgelser af sikkerheden.

4.9 Overdosering

Doser titreret op til 300 mg én gang dagligt er blevet administreret til dialysepatienter på sikker vis.

Overdosering af Parareg kan medføre hypocalcæmi. I tilfælde af overdosis skal patienterne overvåges for tegn og symptomer på hypocalcæmi, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Da cinacalcet er meget proteinbundet, er hæmodialyse ikke en effektiv form for behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: anti-parathyroideamidler. ATC-kode: H05BX01

Virkningsmekanisme

Den kalciumfølende receptor på overfladen af parathyroideas hovedcelle er den primære regulator af PTH-udskillelsen. Cinacalcet er et kalciummimetisk stof, der sænker PTH-niveauerne direkte ved at øge den kalciumfølende receptors følsomhed over for ekstracellulær kalcium. Reduktionen i PTH forbindes med et samtidigt fald i serumkalciumniveauet.

Reduktioner i PTH-niveauerne stemmer overens med cinacalcet-koncentrationen. PTH begynder at falde kort tid efter dosering indtil nadir ca. 2-6 timer efter dosis, som stemmer overens med cinacalcet C_{max} . Når cinacalcet-niveauet derefter begynder at falde, stiger PTH-niveauet indtil 12 timer efter dosis, og derefter forbliver PTH-reduktionen næsten konstant indtil slutningen af doseringsintervallet

på én gang dagligt. PTH-niveauerne i kliniske forsøg med Parareg blev målt sidst i doseringsintervallet.

Når der opnås en stabil tilstand, forbliver serumkalciumpkoncentrationerne konstante i doseringsintervallet.

Sekundær hyperparathyroidisme

Der blev udført tre 6 måneder lange placebokontrollerede kliniske undersøgelser med dobbelt-blindforsøg med ESRD-patienter med ukontrolleret sekundær HPT, der gennemgik dialyse (n=1136). Demografi og baseliniekarakteristika var repræsentativt for dialysepatientgruppen med sekundær HPT. De gennemsnitlige baselinie-iPTH-koncentrationer i de 3 undersøgelser var henholdsvis 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for grupperne med cinacalcet og placebo. 66 % af patienterne fik administreret D-vitamin-steroler ved undersøgelsens start, og > 90 % fik administreret fosfatbinder. Der blev observeret signifikante reduktioner i iPTH, serumkalciump-fosforprodukt (Ca x P), kalcium og fosfor hos de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, sammenlignet med de patienter, der gennemgik standard-placebobehandling, og resultaterne var konsekvente i alle 3 undersøgelser. I hver undersøgelse blev det primære endepunkt (andel af patienter med iPTH $\leq$ 250 pg/ml ($\leq$ 26,5 pmol/l)) opnået af 41 %, 46 % og 35 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 % og 6 % af patienterne i placebogruppen. Cirka 60 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, opnåede en reduktion på $\geq$ 30 % i iPTH-niveauet, og denne virkning var konsekvent for hele spektret af baselinie-iPTH-niveauer. De gennemsnitlige reduktioner i serum Ca x P, kalcium og fosfor var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduktioner i iPTH og Ca x P blev opretholdt i op til 12 måneder med behandling. Cinacalcet sænkede niveauet af iPTH og Ca x P, kalcium og fosfor umset baselinie-iPTH- eller -Ca x P-niveau, dialysemodalitet (PD i forhold til HD), dialysens varighed, og hvorvidt der blev administreret D-vitamin-steroler eller ej.

Reduktionerne i PTH var forbundet med ubetydelige reduktioner af knoglemetabolismemarkører (knoglespecifik alkalisk fosfatase, N-telopeptid, omsætning i knogler og knoglefibrose). I indsamlede data fra kliniske undersøgelser, der løb over 6 og 12 måneder, blev Kaplan-Meier-estimer af knoglefraktur og parathyroidektomi sænket i cinacalcet-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

Undersøgelser af patienter med CKD og sekundær HPT, der ikke er i dialysebehandling, indikerede, at cinacalcet reducerede PTH-niveauet i et lignende omfang som hos patienter med ESRD og sekundær HPT, der var i dialyse. Effekt, sikkerhed, optimale doser og behandlingsmål er dog ikke blevet fastslået ved behandling af patienter med prædialytisk nyresvigt. Undersøgelserne viser, at CKD-patienter, der ikke er i dialyse og behandles med cinacalcet, har øget risiko for hypocalcæmi sammenlignet med ESRD-patienter, der er i dialyse og behandles med cinacalcet, hvilket kan skyldes lavere baselinie-kalciumniveauer og/eller resterende nyrefunktion.

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyroidisme

I en knogleundersøgelse modtog 46 patienter (29 med cancer i parathyroidea og 17 med primær HPT (hvor parathyroidektomi var mislykket eller kontraindiceret) cinacalcet i op til 3 år (gennemsnitligt 328 dage for patienter med cancer i parathyroidea og gennemsnitligt 347 dage for patienter med primær HPT)). Cinacalcet blev administreret i doser fra 30 mg to gange dagligt til 90 mg fire gange dagligt. Det primære endepunkt for undersøgelsen var en reduktion af serumkalciump på $\geq$ 1 mg/dl ($\geq$ 0,25 mmol/l). Hos patienter med cancer i parathyroidea faldt det gennemsnitlige serumkalciumpniveau fra 14,1 mg/dl til 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l til 3,1 mmol/l) medens hos patienter med primær HPT faldt serumkalciumpniveauet fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). 18 ud af 29 (62 %) patienter med cancer i parathyroidea samt 15 af 17 (88 %) patienter med primær HPT opnåede en reduktion i serumkalciumpniveauet på $\geq$ 1 mg/dl ($\geq$ 0,25 mmol/l).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration af Parareg opnås den maksimale plasma-cinacalcet-koncentration efter ca. 2-6 timer.

På grundlag af sammenligninger mellem undersøgelser er den absolutte biotilgængelighed for cinacalcet hos fastende forsøgspersoner blevet anslået til ca. 20-25 %. Administration af Parareg sammen med mad giver en stigning på ca. 50-80 % i biotilgængeligheden for cinacalcet. Stigningen i plasma-cinacalcet-koncentrationen er den samme uanset måltidets fedtindhold.

Efter optagelse falder cinacalcet-koncentrationerne tofaset med en indledende halveringstid på ca. 6 timer og en endelig halveringstid på 30 til 40 timer. Stabile lægemiddelniveauer opnås i løbet af 7 dage med minimal ophobning. AUC og C_{max} for cinacalcet stiger næsten lineært i dosisområdet på 30-180 mg én gang dagligt. Ved doser på over 200 mg var absorptionen mættet, sandsynligvis på grund af dårlig opløselighed. De farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet ændres ikke med tiden. Distributionsvolumenet er højt (ca. 1000 liter), hvilket indikerer omfattende distribution. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner og distribueres i minimalt omfang til røde blodlegemer.

Cinacalcet metaboliseres af flere enzymer, hovedsageligt CYP3A4 og CYP1A2 (bidraget af CYP1A2 er ikke blevet karakteriseret klinisk). De større cirkulerende metabolitter er inaktive.

Baseret på *in vitro*-data er cinacalcet en stærk hæmmer af CYP2D6, men fungerer ikke som hæmmer af andre CYP-enzymers ved koncentrationer, der opnås klinisk, herunder CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 eller induktor for CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4..

Efter administration af en 75 mg mærket dosis til raske frivillige forsøgspersoner blev cinacalcet metaboliseret hurtigt og i stort omfang ved oxidering efterfulgt af konjugation. Renal ekskretion af metabolitter var den mest anvendte metode til eliminering af radioaktivitet. Cirka 80 % af dosen blev genvundet i urinen og 15 % i fæces.

Ældre personer: Der var ingen klinisk relevante forskelle forårsaget af alder i de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Renal insufficiens: Den farmakokinetiske profil for cinacalcet hos patienter med mild, moderat og svær renal insufficiens og hos patienter i hæmodialyse eller peritoneal dialyse er at sammenligne med profilen hos raske frivillige forsøgspersoner.

Hepatisk insufficiens: Mild hepatisk svækkelse påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet i nævneværdig grad. Sammenlignet med personer med normal leverfunktion var den gennemsnitlige AUC for cinacalcet ca. det dobbelte hos personer med moderat svækkelse og ca. det 4-dobbelte hos personer med svær svækkelse. Den gennemsnitlige halveringstid for cinacalcet forlænges med henholdsvis 33 % og 70 % hos patienter med moderat og svær hepatisk svækkelse. Proteinbindingen for cinacalcet påvirkes ikke af svækket hepatisk funktion. Fordi doserne titreres for hver person på grundlag af sikkerheds- og effektparametre, kræves der ingen yderligere dosisjustering for personer med hepatisk svækkelse (se punkt 4.2 og 4.4).

Køn: Clearance af cinacalcet er muligvis lavere hos kvinder end hos mænd. Da doserne titreres for hver forsøgsperson, er det ikke nødvendigt med yderligere justering af dosis på grund af køn.

Børn og unge: De farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet er ikke blevet undersøgt hos patienter under 18 år.

Rygning: Clearance af cinacalcet er større hos rygere end hos ikke-rygere, hvilket sandsynligvis skyldes induktion af CYP1A2-fremmet metabolisme. Hvis en patient begynder eller holder med at ryge, kan cinacalcets plasmaniveau ændre sig, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Cinacalcet var ikke teratogent hos kaniner ved en dosis på 0,4 gange, på AUC-basis, den maksimale humane dosis for sekundær HPT (180 mg dagligt). Den ikke-teratogene dosis hos rotter var 4,4 gange, på AUC-basis, den maksimale dosis for sekundær HPT. Der var ingen påvirkning af fertiliteten hos hanner og hunner ved eksponeringer på op til 4 gange en human dosis på 180 mg/dag (sikkerhedsmarginerne i den lille patientgruppe, der fik administreret en maksimal klinisk dosis på 360 mg dagligt, ville være ca. det halve af det ovenfor oplyste).

Hos gravide rotter var der en let sænkning i kropsvægt og fødeindtagelse ved den højeste dosis. Lavere fostervægt blev registreret hos rotter ved doser, hvor moderdyrene oplevede svær hypocalcæmi. Der er registreret tilfælde, hvor cinacalcet har gennemtrængt placentamembranen hos kaniner.

Cinacalcet viste ikke nogen tegn på at være genotoksisk eller carcinogent. Sikkerhedsmarginerne fra de toksikologiske undersøgelser er lave på grund af den dosisbegrænsende hypocalcæmi, der blev observeret hos dyr. Grå stær og linseuklarhed blev observeret ved toksologi med gentagne doser hos gnavere og i kræftforsøg, men blev ikke observeret i forsøg med hunde og aber eller i kliniske undersøgelser, hvor dannelsen af grå stær blev overvåget. Grå stær er bekræftet hos gnavere som et resultat af hypocalcæmi.

I *in vitro* studier var IC₅₀-værdierne for serotonin transportør og K_{ATP} kanaler 7 respektive 12 gange højere end EC₅₀ værdi for calciumreceptoren ved lige forsøgsbetingelser. Den kliniske relevansen er ukendt, men potentielen at cinacalcet reagere med disse sekundære mål kan ikke helt udelukkes.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Selve tabletten

Forgelatineret stivelse (majsstivelse)
Mikrokrystallincellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silika

Tabletovertræk

Carnaubavoks	
Opadry II grøn:	(Laktosemonohydrat, hypromellose, titaniumdioxid (E171), glyceroltriacetat, FD&C blå (E132), jernoxid gul (E172))
Opadry klar:	(Hypromellose, makrogol)
Opacode sort, trykfarve:	(Schellakglasering (schellak), jernoxid sort (E172))

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blisterpakning: 4 år.
Dåse: 4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forhold ved opbevaring.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blisterpakning i Aclar/PVC/PVAc/aluminium indeholdende 14 tabletter. Pakkestørrelser på 1 blisterpakning (14 tabletter), 2 blisterpakninger (28 tabletter), 6 blisterpakninger (84 tabletter) pr. æske.

Dåse i HDPE (polyetylen med høj densitet) med vandsugende kanister og polyesterring samt børnesikret polypropylenlåg med induktionsforsegling, pakket i en æske. Hver dåse indeholder 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

22. oktober 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette middel er tilgængeligt på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 60 mg fillovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Fillovertrukket tablet (tablet).

60 mg: Lysegrønne, ovale, fillovertrukne tabletter mærket "AMGEN" på den ene side og "60" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af sekundær hyperparathyroidisme (HPT) hos patienter med slutstadium af nyresygdom (ESRD) i vedligeholdelsesdialyseterapi.

Parareg kan bruges som en del af en terapeutisk behandling, herunder fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler efter behov (se punkt 5.1).

Reduktion af hypercalcæmi hos patienter med:

- cancer i parathyroidea,
- primær HPT hos patienter, hvor der ville være indikation for parathyroidektomi på grundlag af serumkalciumniveauerne (som angivet i relevante behandlingsretningslinjer), men hos hvem parathyroidektomi ikke er klinisk mulig eller kontraindiceret.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug. Det anbefales, at Parareg tages sammen med mad eller kort efter et måltid, da studier har vist, at cinacalcets biofarmakokinetik øges, når det tages sammen med mad (se punkt 5.2). Tabletter skal tages hele og må ikke deles.

Hepatisk svækkelse

Ændring af startdosis er ikke nødvendig. Parareg skal bruges med forsigtighed hos patienter med moderat til alvorlig hepatisk svækkelse, og behandlingen skal overvåges nøje under dosistitrering og fortsat behandling (se punkt 4.4 og 5.2).

Sekundær hyperparathyroidisme

Voksne og ældre (> 65 år)

Den anbefalede startdosis er for voksne 30 mg én gang dagligt. Parareg skal titreres hver 2 til 4 uger til en maksimal dosis på 180 mg én gang dagligt for at opnå mål-parathyroideahormon (PTH) hos dialysepatienter på mellem 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) i analysen af den intakte PTH (iPTH). PTH-niveauet bør vurderes mindst 12 timer efter dosering med Parareg. De aktuelle retningslinjer for behandling skal følges.

PTH skal måles 1-4 uger efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. PTH skal måles ca. hver 1-3 måneder under vedligeholdelsesterapi. Enten den intakte PTH (iPTH) eller biointakte PTH (biPTH) kan bruges til at måle PTH-niveauet. Behandling med Parareg ændrer ikke forholdet mellem iPTH og biPTH.

Information om den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) profil for cinacalcet kan findes i punkt 5.1.

Under dosistitrering skal serumkalciumniveauet måles regelmæssigt og inden for 1 uge efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. Når vedligeholdelsesdosen er blevet fastslået, skal serumkalciumniveauet måles ca. 1 gang om måneden. Hvis serumkalciumniveauet falder til under normalområdet, skal det behandles som påkrævet (se punkt 4.4). Samtidig terapi med fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler skal justeres efter behov.

Børn og unge

Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået for patienter under 18 år.

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyreoidisme

Voksne og ældre (> 65 år)

Den anbefalede startdosis for Parareg for voksne er 30 mg to gange dagligt. Doseringen af Parareg skal titreres hver 2-4 uger i sekventielle doser på 30 mg to gange dagligt, 60 mg to gange dagligt, 90 mg to gange dagligt og 90 mg tre eller fire gange dagligt efter behov for at reducere serumkalciumkoncentrationen til eller til under den øvre grænse af normalområdet. Den maksimale dosis, der blev anvendt til kliniske forsøg, var 90 mg fire gange dagligt.

Serumkalcium skal måles inden for 1 uge efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. Når niveauerne for vedligeholdelsesdosis er blevet fastslået, skal serumkalcium måles hver 2-3 måneder. Efter titrering til den maksimale Parareg-dosis skal serumkalciumniveauet kontrolleres regelmæssigt. Hvis der ikke opretholdes klinisk relevante reduktioner i serumkalciumniveauet, bør det overvejes at afbryde Parareg-behandlingen (se punkt 5.1).

Børn og unge

Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået for patienter under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Krampeanfald

I tre kliniske undersøgelser med dialysepatienter med kronisk nyresygdom (CKD – Chronic Kidney Disease) rapporterede fem procent af patienterne i både Parareg- og placebogrupperne krampeanfald ved baselinie. I disse undersøgelser blev der observeret krampeanfald hos 1,4 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og 0,4 % af patienterne i placebogruppen. Grundlaget for den rapporterede forskel i forekomsten af krampeanfald er ikke klar, men tærsklen for krampeanfald sænkes ved betydelige reduktioner i serumkalciumniveauet.

Hypotension og/eller forværret hjertesvigt

I postmarketingundersøgelser af sikkerheden er der registreret isolerede, idiosynkratiske tilfælde af hypotension og/eller forværret hjertesvigt hos patienter med nedsat hjertefunktion. En kausal årsagsforbindelse til cinacalcet kunne ikke udelukkes helt i disse tilfælde, men kan afhjælpes ved at reducere serum-kalciumniveauet. Kliniske forsøgsdata har vist, at hypotension forekom hos 7 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, og hos 12 % af de patienter, der blev behandlet med placebo, mens hjertesvigt forekom hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med enten cinacalcet eller placebo.

Serumkalcium

Parareg-behandling må ikke påbegyndes hos patienter med et serumkalciumniveau (justeret for albumin), der ligger under den nedre grænse i normalområdet. Da cinacalcet sænker serumkalciumniveauet, skal patienterne omhyggeligt overvåges for forekomst af hypocalcæmi (se punkt 4.2). Hos de CKD-patienter, der var i dialyse, og som indtog Parareg, var 4 % af serumkalciumværdierne lavere end 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Ved hypocalcæmi kan kalciumholdige fosfatbindere, D-vitamin-steroler og/eller justering af kalciumkoncentrationen i dialysevæsken bruges til at hæve serumkalciumniveauet. Ved vedvarende hypocalcæmi skal dosen reduceres, eller administrationen af Parareg skal afbrydes. Potentielle manifestationer af hypocalcæmi kan omfatte paræstesier, myalgi, kramper, tetani og konvulsioner.

Cinacalcet er ikke indikeret til CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling. Forsøg har vist, at CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling, og behandles med cinacalcet har øget risiko for hypocalcæmi (serum-kalcium-niveauer < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]). Det er sammenlignet med CKD-patienter, der behandles med cinacalcet, hvilket kan skyldes lavere kalciumniveauer ved baseline og/eller resterende nyrefunktion.

Generelt

Paralytiske knoglesygdomme kan opstå, hvis PTH-niveauet konstant undertrykkes til under ca. 1,5 gange den øvre grænse af normalområdet i analysen af iPTH. Hvis PTH-niveauet falder til under det anbefalede målområde hos patienter, der behandles med Parareg, skal dosen af Parareg og/eller D-vitamin-steroler reduceres, eller behandlingen skal afbrydes.

Testosteronniveau

Testosteronniveauet ligger ofte under normalområdet hos patienter i slutstadiet af renal sygdom. I en klinisk undersøgelse af ESRD-patienter (end-stage renal disease) i dialyse faldt det fri testosteronniveau i gennemsnit med 31,3% hos de patienter, der blev behandlet med Parareg, og med 16,3 % hos patienterne i placebogruppen efter 6 måneders behandling. En åben udvidelse af denne undersøgelse viste ingen yderligere reduktioner af koncentrationerne af fri og total testosteron i en periode på 5 år hos patienter, der blev behandlet med Parareg. Den kliniske signifikans af disse reduktioner i serumtestosteron kendes ikke.

Hepatisk insufficiens

På grund af risikoen for 2 til 4 gange højere plasmaniveau af cinacalcet hos patienter med moderat til svær hepatisk svækkelse (Child-Pugh-klassifikation) skal Parareg anvendes med forsigtighed hos disse patienter, og behandlingen skal overvåges nøje (se punkt 4.2 og 5.2).

Interaktion

Der skal udvises forsigtighed ved administration af Parareg samtidig med stærke CYP3A4- og/eller CYP1A2-hæmmere eller -induktorer. Dosisjustering af Parareg kan være nødvendig (se punkt 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, når Parareg administreres sammen med individuelt titrerede lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2D6. Det kan være nødvendigt at justere dosen af samtidigt indtagne lægemidler (se punkt 4.5).

Plasmaniveauet af cinacalcet kan være lavere hos rygere på grund af induktion af CYP1A2-fremmet metabolisme. Det kan være nødvendigt at justere dosen, hvis en patient begynder eller holder med at ryge under behandling med cinacalcet (se punkt 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseres delvist af enzymet CYP3A4. Co-administration af 200 mg bid ketoconazol, som er en stærk hæmmer af CYP3A4, forårsagede en stigning i cinacalcet-niveauerne til ca. det dobbelte. Det kan være nødvendigt at justere dosen af Parareg, hvis en patient, der er i behandling med Parareg, påbegynder eller afbryder behandling med en stærk hæmmer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, telithromycin, voriconazol eller ritonavir) eller induktor (f.eks. rifampicin) for dette enzym (se punkt 4.4).

In vitro-data indikerer, at cinacalcet metaboliseres delvist af CYP1A2. Rygning inducerer CYP1A2. Clearance af cinacalcet blev observeret som 36-38 % højere hos rygere end hos ikke-rygere. Effekten af CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin) på cinacalcets plasmaniveau kendes ikke. Det kan være nødvendigt at justere dosis, hvis en patient begynder eller holder med at ryge, eller hvis samtidig behandling med stærke CYP1A2-hæmmere påbegyndes eller afbrydes.

Kalciumkarbonat: Co-administration af kalciumkarbonat (enkelt dosis på 1500 mg) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Sevelamer: Co-administration af sevelamer (2400 mg 3 gange dagligt) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Pantoprazol: Co-administration af pantoprazol (80 mg 1 gang dagligt) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Cinacalcets virkning på andre lægemidler

Lægemidler metaboliseret af enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet er en stærk hæmmer af CYP2D6. Det kan være nødvendigt at justere dosen af samtidigt indtagne lægemidler, når Parareg administreres med individuelt titrerede stoffer med et snævert terapeutisk indeks, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2D6 (f.eks. flecainid, propafenon, metoprolol administreret ved hjertesvigt, desimipramin, nortriptylin og clomipramin) (se punkt 4.4).

Desipramin: Samtidig administration af 90 mg cinacalcet én gang dagligt med 50 mg desipramin, som er et tricyklisk antidepressivum, der primært metaboliseres af CYP2D6, øgede desipramineksponeringen betydeligt med ca. 3,6 gange (90 % CI 3.0, 4.4) i omfattende CYP2D6-metabolitter.

Warfarin: Flere orale doser af cinacalcet påvirkede ikke de farmakokinetiske eller farmakodynamiske egenskaber (målt med protrombintid og koagulationsfaktor VII) for warfarin.

Cinacalcets manglende påvirkning af de farmakokinetiske egenskaber for R- og S-warfarin og mangel på automatisk induktion efter multipel dosering hos patienter indikerer, at cinacalcet ikke hæmmer CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9 hos mennesker.

Midazolam: Samtidig administration af cinacalcet (90 mg) med oralt administreret midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, ændrede ikke farmakokinetikken for midazolam. Disse data tyder på, at cinacalcet ikke vil påvirke farmakokinetikken for disse lægemiddelklasser, som metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5, såsom visse immunsupprimerende midler, herunder cyclosporin og tacrolimus.

4.6 Graviditet og amning

Der forefindes ingen kliniske data om brugen af cinacalcet hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ingen direkte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, fødselsproces og postnatal udvikling. Der blev ikke observeret nogen embryonal/føtal toxicitet i undersøgelser af gravide rotter og kaniner, med undtagelse af lavere føtal kropsvægt hos rotter ved doser forbundet med toxicitet hos moderen (se punkt 5.3). Parareg må kun bruges under graviditet, hvis den potentielle nyttevirkning berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Det vides ikke, hvorvidt cinacalcet udskilles i human mælk. Cinacalcet udskilles i mælken hos ammende rotter med en høj mælk/plasma-ratio. Efter omhyggelig vurdering af nyttevirkning/risiko skal der tages en beslutning om enten at afbryde amningen eller behandlingen med Parareg.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indvirkningen på evnen til at føre bil eller bruge maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sekundær hyperparathyroidisme

Dataene fra kontrollerede undersøgelser omfatter 656 patienter, som fik tildelt Parareg, og 470 patienter, der fik tildelt placebo i op til 6 måneder. De hyppigst rapporterede uønskede virkninger var kvalme og opkastning, som forekom hos henholdsvis 31 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og hos 19 % af patienterne i placebogruppen, og 27 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og 15 % af patienterne i placebogruppen. Kvalme og opkastning var af mild til moderat art og af forbigående art hos de fleste patienter. Afbrydelse af behandlingen som et resultat af uønskede virkninger skyldtes hovedsageligt kvalme (1 % placebo, 5 % cinacalcet) og opkastning (< 1 % placebo, 4 % cinacalcet).

Bivirkninger, som med rimelighed kan henføres til cinacalcetbehandling på grundlag af vurdering af årsag, og som blev rapporteret i højere grad end ved behandling med placebo i kliniske undersøgelser med dobbelt-blindforsøg, er anført nedenfor ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($> 1/100$, $< 1/10$), usædvanlig ($> 1/1.000$, $< 1/100$), sjælden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Forstyrrelser i immunsystemet

Usædvanlig: hypersensitivitetsreaktioner

Metabolisme og ernæringssygdomme

Almindelig: anoreksi

Sygdomme i nervesystemet

Almindelig: svimmelhed, paræstesier

Usædvanlig: krampeanfald

Sygdomme i det gastrointestinale system

Meget almindelig: kvalme, opkastning

Usædvanlig: dyspepsi, diarre

Hudsygdomme og sygdomme i det subkutane væv

Almindelig: udslæt

Sygdomme i det muskuloskeletale væv og knoglerne

Almindelig: myalgi

Generelle sygdomme og problemer med indgiftssted

Almindelig: asteni

Undersøgelser

Almindelig: hypocalcæmi (se punkt 4.4), reducerede testosteronniveauer (se punkt 4.4)

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyreoidisme

Sikkerhedsprofilen for Parareg hos disse patientpopulationer stemmer generelt overens med det, der ses hos patienter med kroniske nyresygdomme.

De mest almindelige bivirkningsreaktioner hos disse patientpopulationer var kvalme og opkastning.

Postmarketing-erfaring

Der er registreret isolerede, idiosynkratiske tilfælde af hypotension og/eller forværret hjertesvigt hos patienter i behandling med cinacalcet med hæmmet hjertefunktion i postmarketingundersøgelser af sikkerheden.

4.9 Overdosering

Doser titreret op til 300 mg én gang dagligt er blevet administreret til dialysepatienter på sikker vis.

Overdosering af Parareg kan medføre hypocalcæmi. I tilfælde af overdosis skal patienterne overvåges for tegn og symptomer på hypocalcæmi, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Da cinacalcet er meget proteinbundet, er hæmodialyse ikke en effektiv form for behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: anti-parathyroideamidler. ATC-kode: H05BX01

Virkningsmekanisme

Den kalciumfølsomme receptor på overfladen af parathyroideas hovedcelle er den primære regulator af PTH-udskillelsen. Cinacalcet er et kalciummimetisk stof, der sænker PTH-niveauerne direkte ved at øge den kalciumfølsomme receptors følsomhed over for ekstracellulær kalcium. Reduktionen i PTH forbindes med et samtidigt fald i serumkalciumniveauet.

Reduktioner i PTH-niveauerne stemmer overens med cinacalcet-koncentrationen. PTH begynder at falde kort tid efter dosering indtil nadir ca. 2-6 timer efter dosis, som stemmer overens med cinacalcet C_{max} . Når cinacalcet-niveauet derefter begynder at falde, stiger PTH-niveauet indtil 12 timer efter dosis, og derefter forbliver PTH-reduktionen næsten konstant indtil slutningen af doseringsintervallet

på én gang dagligt. PTH-niveauerne i kliniske forsøg med Parareg blev målt sidst i doseringsintervallet.

Når der opnås en stabil tilstand, forbliver serumkalciumkoncentrationerne konstante i doseringsintervallet.

Sekundær hyperparathyroidisme

Der blev udført tre 6 måneder lange placebokontrollerede kliniske undersøgelser med dobbelt-blindforsøg med ESRD-patienter med ukontrolleret sekundær HPT, der gennemgik dialyse (n=1136). Demografi og baseliniekarakteristika var repræsentativt for dialysepatientgruppen med sekundær HPT. De gennemsnitlige baselinie-iPTH-koncentrationer i de 3 undersøgelser var henholdsvis 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for grupperne med cinacalcet og placebo. 66 % af patienterne fik administreret D-vitamin-steroler ved undersøgelsens start, og > 90 % fik administreret fosfatbindere. Der blev observeret signifikante reduktioner i iPTH, serumkalcium-fosforprodukt (Ca x P), kalcium og fosfor hos de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, sammenlignet med de patienter, der gennemgik standard-placebobehandling, og resultaterne var konsekvente i alle 3 undersøgelser. I hver undersøgelse blev det primære endepunkt (andel af patienter med iPTH $\leq$ 250 pg/ml ($\leq$ 26,5 pmol/l)) opnået af 41 %, 46 % og 35 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 % og 6 % af patienterne i placebogruppen. Cirka 60 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, opnåede en reduktion på $\geq$ 30 % i iPTH-niveauet, og denne virkning var konsekvent for hele spektret af baselinie-iPTH-niveauer. De gennemsnitlige reduktioner i serum Ca x P, calcium og fosfor var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduktioner i iPTH og Ca x P blev opretholdt i op til 12 måneder med behandling. Cinacalcet sænkede niveauet af iPTH og Ca x P, kalcium og fosfor umset baselinie-iPTH- eller -Ca x P-niveau, dialysemodalitet (PD i forhold til HD), dialysens varighed, og hvorvidt der blev administreret D-vitamin-steroler eller ej.

Reduktionerne i PTH var forbundet med ubetydelige reduktioner af knoglemetabolismemarkører (knoglespecifik alkalisk fosfatase, N-telopeptid, omsætning i knogler og knoglefibrose). I indsamlede data fra kliniske undersøgelser, der løb over 6 og 12 måneder, blev Kaplan-Meier-estimer af knoglefraktur og parathyroidektomi sænket i cinacalcet-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

Undersøgelser af patienter med CKD og sekundær HPT, der ikke er i dialysebehandling, indikerede, at cinacalcet reducerede PTH-niveauet i et lignende omfang som hos patienter med ESRD og sekundær HPT, der var i dialyse. Effekt, sikkerhed, optimale doser og behandlingsmål er dog ikke blevet fastslået ved behandling af patienter med prædialytisk nyresvigt. Undersøgelserne viser, at CKD-patienter, der ikke er i dialyse og behandles med cinacalcet, har øget risiko for hypocalcæmi sammenlignet med ESRD-patienter, der er i dialyse og behandles med cinacalcet, hvilket kan skyldes lavere baselinie-kalciumniveauer og/eller resterende nyrefunktion.

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyreoidisme

I en knogleundersøgelse modtog 46 patienter (29 med cancer i parathyroidea og 17 med primær HPT (hvor parathyroidektomi var mislykket eller kontraindiceret) cinacalcet i op til 3 år (gennemsnitligt 328 dage for patienter med cancer i parathyroidea og gennemsnitligt 347 dage for patienter med primær HPT)). Cinacalcet blev administreret i doser fra 30 mg to gange dagligt til 90 mg fire gange dagligt. Det primære endepunkt for undersøgelsen var en reduktion af serumkalcium på $\geq$ 1 mg/dl ($\geq$ 0,25 mmol/l). Hos patienter med cancer i parathyroidea faldt det gennemsnitlige serumkalciumniveau fra 14,1 mg/dl til 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l til 3,1 mmol/l) medens hos patienter med primær HPT faldt serumkalciumniveauet fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). 18 af 29 (62 %) patienter med cancer i parathyroidea samt 15 af 17 (88 %) patienter med primær HPT opnåede en reduktion i serumkalciumniveauet på $\geq$ 1 mg/dl ($\geq$ 0,25 mmol/l).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration af Parareg opnås den maksimale plasma-cinacalcet-koncentration efter ca. 2-6 timer.

På grundlag af sammenligninger mellem undersøgelser er den absolutte biotilgængelighed for cinacalcet hos fastende forsøgspersoner blevet anslået til ca. 20-25 %. Administration af Parareg sammen med mad giver en stigning på ca. 50-80 % i biotilgængeligheden for cinacalcet. Stigningen i plasma-cinacalcet-koncentrationen er den samme uanset måltidets fedtindhold.

Efter optagelse falder cinacalcet-koncentrationerne tofaset med en indledende halveringstid på ca. 6 timer og en endelig halveringstid på 30 til 40 timer. Stabile lægemiddelniveauer opnås i løbet af 7 dage med minimal ophobning. AUC og C_{max} for cinacalcet stiger næsten lineært i dosisområdet på 30-180 mg én gang dagligt. Ved doser på over 200 mg var absorptionen mættet, sandsynligvis på grund af dårlig opløselighed. De farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet ændres ikke med tiden. Distributionsvolumenet er højt (ca. 1000 liter), hvilket indikerer omfattende distribution. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner og distribueres i minimalt omfang til røde blodlegemer.

Cinacalcet metaboliseres af flere enzymer, hovedsageligt CYP3A4 og CYP1A2 (bidraget af CYP1A2 er ikke blevet karakteriseret klinisk). De større cirkulerende metabolitter er inaktive.

Baseret på *in vitro*-data er cinacalcet en stærk hæmmer af CYP2D6, men fungerer ikke som hæmmer af andre CYP-enzymers ved koncentrationer, der opnås klinisk, herunder CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 eller induktor for CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

Efter administration af en 75 mg mærket dosis til raske frivillige forsøgspersoner blev cinacalcet metaboliseret hurtigt og i stort omfang ved oxidering efterfulgt af konjugation. Renal ekskretion af metabolitter var den mest anvendte metode til eliminering af radioaktivitet. Cirka 80 % af dosen blev genvundet i urinen og 15 % i fæces.

Ældre personer: Der var ingen klinisk relevante forskelle forårsaget af alder i de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Renal insufficiens: Den farmakokinetiske profil for cinacalcet hos patienter med mild, moderat og svær renal insufficiens og hos patienter i hæmodialyse eller peritoneal dialyse er at sammenligne med profilen hos raske frivillige forsøgspersoner.

Hepatisk insufficiens: Mild hepatisk svækkelse påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet i nævneværdig grad. Sammenlignet med personer med normal leverfunktion var den gennemsnitlige AUC for cinacalcet ca. det dobbelte hos personer med moderat svækkelse og ca. det 4-dobbelte hos personer med svær svækkelse. Den gennemsnitlige halveringstid for cinacalcet forlænges med henholdsvis 33 % og 70 % hos patienter med moderat og svær hepatisk svækkelse. Proteinbindingen for cinacalcet påvirkes ikke af svækket hepatisk funktion. Fordi doserne titreres for hver person på grundlag af sikkerheds- og effektparametre, kræves der ingen yderligere dosisjustering for personer med hepatisk svækkelse (se punkt 4.2 og 4.4).

Køn: Clearance af cinacalcet er muligvis lavere hos kvinder end hos mænd. Da doserne titreres for hver forsøgsperson, er det ikke nødvendigt med yderligere justering af dosis på grund af køn.

Børn og unge: De farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet er ikke blevet undersøgt hos patienter under 18 år.

Rygning: Clearance af cinacalcet er større hos rygere end hos ikke-rygere, hvilket sandsynligvis skyldes induktion af CYP1A2-fremmet metabolisme. Hvis en patient begynder eller holder med at ryge, kan cinacalcets plasmaniveau ændre sig, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Cinacalcet var ikke teratogent hos kaniner ved en dosis på 0,4 gange, på AUC-basis, den maksimale humane dosis for sekundær HPT (180 mg dagligt). Den ikke-teratogene dosis hos rotter var 4,4 gange, på AUC-basis, den maksimale dosis for sekundær HPT. Der var ingen påvirkning af fertiliteten hos hanner og hunner ved eksponeringer på op til 4 gange en human dosis på 180 mg/dag (sikkerhedsmarginerne i den lille patientgruppe, der fik administreret en maksimal klinisk dosis på 360 mg dagligt, ville være ca. det halve af det ovenfor oplyste).

Hos gravide rotter var der en let sænkning i kropsvægt og fødeindtagelse ved den højeste dosis. Lavere fostervægt blev registreret hos rotter ved doser, hvor moderdyrene oplevede svær hypocalcæmi. Der er registreret tilfælde, hvor cinacalcet har gennemtrængt placentamembranen hos kaniner.

Cinacalcet viste ikke nogen tegn på at være genotoksisk eller carcinogent. Sikkerhedsmarginerne fra de toksikologiske undersøgelser er lave på grund af den dosisbegrænsende hypocalcæmi, der blev observeret hos dyr. Grå stær og linseuklarhed blev observeret ved toksologi med gentagne doser hos gnavere og i kræftforsøg, men blev ikke observeret i forsøg med hunde og aber eller i kliniske undersøgelser, hvor dannelsen af grå stær blev overvåget. Grå stær er bekræftet hos gnavere som et resultat af hypocalcæmi.

I *in vitro* studier var IC₅₀-værdierne for serotonin transportør og K_{ATP} kanaler 7 respektive 12 gange højere end EC₅₀ værdi for kalciumreceptoren ved lige forsøgbetingelser. Den kliniske relevansen er ukendt, men potentielen at cinacalcet reagere med disse sekundære mål kan ikke helt udelukkes.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Selve tabletten

Forgelatineret stivelse (majsstivelse)
Mikrokrystallincellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silika

Tabletovertræk

Carnaubavoks	
Opadry II grøn	(Laktosemonohydrat, hypromellose, titaniumdioxid (E171), glyceroltriacetat, FD&C blå (E132), jernoxid gul (E172))
Opadry klar	(Hypromellose, makrogol)
Opacode sort, trykfarve:	(Schellakglasering (schellak), jernoxid sort (E172))

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blisterpakning: 4 år.
Dåse: 4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forhold ved opbevaring.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blisterpakning i Aclar/PVC/PVAc/aluminium indeholdende 14 tabletter. Pakkestørrelser på 1 blisterpakning (14 tabletter), 2 blisterpakninger (28 tabletter), 6 blisterpakninger (84 tabletter) pr. æske.

Dåse i HDPE (polyetylen med høj densitet) med vandsugende kanister og polyesterring samt børnesikret polypropylenlåg med induktionsforsegling, pakket i en æske. Hver dåse indeholder 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

22. oktober 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette middel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 90 mg fillovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Fillovertrukket tablet (tablet).

90 mg: Lysegrønne, ovale, fillovertrukne tabletter mærket "AMGEN" på den ene side og "90" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af sekundær hyperparathyroidisme (HPT) hos patienter med slutstadium af nyresygdom (ESRD) i vedligeholdelsesdialyseterapi.

Parareg kan bruges som en del af en terapeutisk behandling, herunder fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler efter behov (se punkt 5.1).

Reduktion af hypercalcæmi hos patienter med:

- cancer i parathyroidea,
- primær HPT hos patienter, hvor der ville være indikation for parathyroidektomi på grundlag af serumkalciumniveauerne (som angivet i relevante behandlingsretningslinjer), men hos hvem parathyroidektomi ikke er klinisk mulig eller kontraindiceret.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug. Det anbefales, at Parareg tages sammen med mad eller kort efter et måltid, da studier har vist, at cinacalcets biofarmakokinetik øges, når det tages sammen med mad (se punkt 5.2). Tabletter skal tages hele og må ikke deles.

Hepatisk svækkelse

Ændring af startdosis er ikke nødvendig. Parareg skal bruges med forsigtighed hos patienter med moderat til alvorlig hepatisk svækkelse, og behandlingen skal overvåges nøje under dosistitrering og fortsat behandling (se punkt 4.4 og 5.2).

Sekundær hyperparathyroidisme

Voksne og ældre (> 65 år)

Den anbefalede startdosis er for voksne 30 mg én gang dagligt. Parareg skal titreres hver 2 til 4 uger til en maksimal dosis på 180 mg én gang dagligt for at opnå mål-parathyroideahormon (PTH) hos dialysepatienter på mellem 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) i analysen af den intakte PTH (iPTH). PTH-niveauet bør vurderes mindst 12 timer efter dosering med Parareg. De aktuelle retningslinjer for behandling skal følges.

PTH skal måles 1-4 uger efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. PTH skal måles ca. hver 1-3 måneder under vedligeholdelsesterapi. Enten den intakte PTH (iPTH) eller biointakte PTH (biPTH) kan bruges til at måle PTH-niveauet. Behandling med Parareg ændrer ikke forholdet mellem iPTH og biPTH.

Information om den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) profil for cinacalcet kan findes i punkt 5.1.

Under dosistitrering skal serumkalciumniveauet måles regelmæssigt og inden for 1 uge efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. Når vedligeholdelsesdosen er blevet fastslået, skal serumkalciumniveauet måles ca. 1 gang om måneden. Hvis serumkalciumniveauet falder til under normalområdet, skal det behandles som påkrævet (se punkt 4.4). Samtidig terapi med fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler skal justeres efter behov.

Børn og unge

Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået for patienter under 18 år.

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyreoidisme

Voksne og ældre (> 65 år)

Den anbefalede startdosis for Parareg for voksne er 30 mg to gange dagligt. Doseringen af Parareg skal titreres hver 2-4 uger i sekventielle doser på 30 mg to gange dagligt, 60 mg to gange dagligt, 90 mg to gange dagligt og 90 mg tre eller fire gange dagligt efter behov for at reducere serumkalciumkoncentrationen til eller til under den øvre grænse af normalområdet. Den maksimale dosis, der blev anvendt til kliniske forsøg, var 90 mg fire gange dagligt.

Serumkalcium skal måles inden for 1 uge efter påbegyndelse af Parareg eller justering af Parareg-dosis. Når niveauerne for vedligeholdelsesdosis er blevet fastslået, skal serumkalcium måles hver 2-3 måneder. Efter titrering til den maksimale Parareg-dosis skal serumkalciumniveauet kontrolleres regelmæssigt. Hvis der ikke opretholdes klinisk relevante reduktioner i serumkalciumniveauet, bør det overvejes at afbryde Parareg-behandlingen (se punkt 5.1).

Børn og unge

Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået for patienter under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Krampeanfald

I tre kliniske undersøgelser med dialysepatienter med kronisk nyresygdom (CKD – Chronic Kidney Disease) rapporterede fem procent af patienterne i både Parareg- og placebogrupperne krampeanfald ved baselinie. I disse undersøgelser blev der observeret krampeanfald hos 1,4 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og 0,4 % af patienterne i placebogruppen. Grundlaget for den rapporterede forskel i forekomsten af krampeanfald er ikke klar, men tærsklen for krampeanfald sænkes ved betydelige reduktioner i serumkalciumniveauet.

Hypotension og/eller forværret hjertesvigt

I postmarketingundersøgelser af sikkerheden er der registreret isolerede, idiosynkratiske tilfælde af hypotension og/eller forværret hjertesvigt hos patienter med nedsat hjertefunktion. En kausal årsagsforbindelse til cinacalcet kunne ikke udelukkes helt i disse tilfælde, men kan afhjælpes ved at reducere serum-kalciumniveauet. Kliniske forsøgsdata har vist, at hypotension forekom hos 7 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, og hos 12 % af de patienter, der blev behandlet med placebo, mens hjertesvigt forekom hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med enten cinacalcet eller placebo.

Serumkalcium

Parareg-behandling må ikke påbegyndes hos patienter med et serumkalciumniveau (justeret for albumin), der ligger under den nedre grænse i normalområdet. Da cinacalcet sænker serumkalciumniveauet, skal patienterne omhyggeligt overvåges for forekomst af hypocalcæmi (se punkt 4.2). Hos de CKD-patienter, der var i dialyse, og som indtog Parareg, var 4 % af serumkalciumværdierne lavere end 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Ved hypocalcæmi kan kalciumholdige fosfatbindere, D-vitamin-steroler og/eller justering af kalciumkoncentrationen i dialysevæsken bruges til at hæve serumkalciumniveauet. Ved vedvarende hypocalcæmi skal dosen reduceres, eller administrationen af Parareg skal afbrydes. Potentielle manifestationer af hypocalcæmi kan omfatte paræstesier, myalgi, kramper, tetani og konvulsioner.

Cinacalcet er ikke indikeret til CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling. Forsøg har vist, at CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling, og behandles med cinacalcet har øget risiko for hypocalcæmi (serum-kalcium-niveauer < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]). Det er sammenlignet med CKD-patienter, der behandles med cinacalcet, hvilket kan skyldes lavere kalciumniveauer ved baseline og/eller resterende nyrefunktion.

Generelt

Paralytiske knoglesygdomme kan opstå, hvis PTH-niveauet konstant undertrykkes til under ca. 1,5 gange den øvre grænse af normalområdet i analysen af iPTH. Hvis PTH-niveauet falder til under det anbefalede målområde hos patienter, der behandles med Parareg, skal dosen af Parareg og/eller D-vitamin-steroler reduceres, eller behandlingen skal afbrydes.

Testosteronniveau

Testosteronniveauet ligger ofte under normalområdet hos patienter i slutstadiet af renal sygdom. I en klinisk undersøgelse af ESRD-patienter (end-stage renal disease) i dialyse faldt det fri testosteronniveau i gennemsnit med 31,3% hos de patienter, der blev behandlet med Parareg, og med 16,3 % hos patienterne i placebogruppen efter 6 måneders behandling. En åben udvidelse af denne undersøgelse viste ingen yderligere reduktioner af koncentrationerne af fri og total testosteron i en periode på 3 år hos patienter, der blev behandlet med Parareg. Den kliniske signifikans af disse reduktioner i serumtestosteron kendes ikke.

Hepatisk insufficiens

På grund af risikoen for 2 til 4 gange højere plasmaniveau af cinacalcet hos patienter med moderat til svær hepatisk svækkelse (Child-Pugh-klassifikation) skal Parareg anvendes med forsigtighed hos disse patienter, og behandlingen skal overvåges nøje (se punkt 4.2 og 5.2).

Interaktion

Der skal udvises forsigtighed ved administration af Parareg samtidig med stærke CYP3A4- og/eller CYP1A2-hæmmere eller -induktorer. Dosisjustering af Parareg kan være nødvendig (se punkt 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, når Parareg administreres sammen med individuelt titrerede lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2D6. Det kan være nødvendigt at justere dosen af samtidigt indtagne lægemidler (se punkt 4.5).

Plasmaniveauet af cinacalcet kan være lavere hos rygere på grund af induktion af CYP1A2-fremmet metabolisme. Det kan være nødvendigt at justere dosen, hvis en patient begynder eller holder med at ryge under behandling med cinacalcet (se punkt 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseres delvist af enzymet CYP3A4. Co-administration af 200 mg bid ketoconazol, som er en stærk hæmmer af CYP3A4, forårsagede en stigning i cinacalcet-niveauerne til ca. det dobbelte. Det kan være nødvendigt at justere dosen af Parareg, hvis en patient, der er i behandling med Parareg, påbegynder eller afbryder behandling med en stærk hæmmer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, telithromycin, voriconazol eller ritonavir) eller induktor (f.eks. rifampicin) for dette enzym (se punkt 4.4).

In vitro-data indikerer, at cinacalcet metaboliseres delvist af CYP1A2. Rygning inducerer CYP1A2. Clearance af cinacalcet blev observeret som 36-38 % højere hos rygere end hos ikke-rygere. Effekten af CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin) på cinacalcets plasmaniveau kendes ikke. Det kan være nødvendigt at justere dosis, hvis en patient begynder eller holder med at ryge, eller hvis samtidig behandling med stærke CYP1A2-hæmmere påbegyndes eller afbrydes.

Kalciumkarbonat: Co-administration af kalciumkarbonat (enkelt dosis på 1500 mg) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Sevelamer: Co-administration af sevelamer (2400 mg 3 gange dagligt) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Pantoprazol: Co-administration af pantoprazol (80 mg 1 gang dagligt) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Cinacalcets virkning på andre lægemidler

Lægemidler metaboliseret af enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet er en stærk hæmmer af CYP2D6. Det kan være nødvendigt at justere dosen af samtidigt indtagne lægemidler, når Parareg administreres med individuelt titrerede stoffer med et snævert terapeutisk indeks, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2D6 (f.eks. flecainid, propafenon, metoprolol administreret ved hjertesvigt, desimipramin, nortriptylin og clomipramin) (se punkt 4.4).

Desipramin: Samtidig administration af 90 mg cinacalcet én gang dagligt med 50 mg desipramin, som er et tricyklisk antidepressivum, der primært metaboliseres af CYP2D6, øgede desipramineksponeringen betydeligt med ca. 3,6 gange (90 % CI 3.0, 4.4) i omfattende CYP2D6-metabolitter.

Warfarin: Flere orale doser af cinacalcet påvirkede ikke de farmakokinetiske eller farmakodynamiske egenskaber (målt med protrombintid og koagulationsfaktor VII) for warfarin.

Cinacalcets manglende påvirkning af de farmakokinetiske egenskaber for R- og S-warfarin og mangel på automatisk induktion efter multipel dosering hos patienter indikerer, at cinacalcet ikke hæmmer CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9 hos mennesker.

Midazolam: Samtidig administration af cinacalcet (90 mg) med oralt administreret midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, ændrede ikke farmakokinetikken for midazolam. Disse data tyder på, at cinacalcet ikke vil påvirke farmakokinetikken for disse lægemiddelklasser, som metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5, såsom visse immunsupprimerende midler, herunder cyclosporin og tacrolimus.

4.6 Graviditet og amning

Der forefindes ingen kliniske data om brugen af cinacalcet hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ingen direkte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, fødselsproces og postnatal udvikling. Der blev ikke observeret nogen embryonal/føtal toxicitet i undersøgelser af gravide rotter og kaniner, med undtagelse af lavere føtal kropsvægt hos rotter ved doser forbundet med toxicitet hos moderen (se punkt 5.3). Parareg må kun bruges under graviditet, hvis den potentielle nyttevirkning berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Det vides ikke, hvorvidt cinacalcet udskilles i human mælk. Cinacalcet udskilles i mælken hos ammende rotter med en høj mælk/plasma-ratio. Efter omhyggelig vurdering af nyttevirkning/risiko skal der tages en beslutning om enten at afbryde amningen eller behandlingen med Parareg.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indvirkningen på evnen til at føre bil eller bruge maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sekundær hyperparathyroidisme

Dataene fra kontrollerede undersøgelser omfatter 656 patienter, som fik tildelt Parareg, og 470 patienter, der fik tildelt placebo i op til 6 måneder. De hyppigst rapporterede uønskede virkninger var kvalme og opkastning, som forekom hos henholdsvis 31 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og hos 19 % af patienterne i placebogruppen, og 27 % af de patienter, der blev behandlet med Parareg, og 15 % af patienterne i placebogruppen. Kvalme og opkastning var af mild til moderat art og af forbigående art hos de fleste patienter. Afbrydelse af behandlingen som et resultat af uønskede virkninger skyldtes hovedsageligt kvalme (1 % placebo, 5 % cinacalcet) og opkastning (< 1 % placebo, 4 % cinacalcet).

Bivirkninger, som med rimelighed kan henføres til cinacalcetbehandling på grundlag af vurdering af årsag, og som blev rapporteret i højere grad end ved behandling med placebo i kliniske undersøgelser med dobbelt-blindforsøg, er anført nedenfor ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($> 1/100$, $< 1/10$), usædvanlig ($> 1/1.000$, $< 1/100$), sjælden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Forstyrrelser i immunsystemet

Usædvanlig: hypersensitivitetsreaktioner

Metabolisme og ernæringssygdomme

Almindelig: anoreksi

Sygdomme i nervesystemet

Almindelig: svimmelhed, paræstesier

Usædvanlig: krampeanfald

Sygdomme i det gastrointestinale system

Meget almindelig: kvalme, opkastning

Usædvanlig: dyspepsi, diarre

Hudsygdomme og sygdomme i det subkutane væv

Almindelig: udslæt

Sygdomme i det muskuloskeletale væv og knoglerne

Almindelig: myalgi

Generelle sygdomme og problemer med indgiftssted

Almindelig: asteni

Undersøgelser

Almindelig: hypocalcæmi (se punkt 4.4), reducerede testosteronniveauer (se punkt 4.4)

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyreoidisme

Sikkerhedsprofilen for Parareg hos disse patientpopulationer stemmer generelt overens med det, der ses hos patienter med kroniske nyresygdomme.

De mest almindelige bivirkningsreaktioner hos disse patientpopulationer var kvalme og opkastning.

Postmarketing-erfaring

Der er registreret isolerede, idiosynkratiske tilfælde af hypertension og/eller forværret hjertesvigt hos patienter i behandling med cinacalcet med hæmmet hjertefunktion i postmarketingundersøgelser af sikkerheden.

4.9 Overdosering

Doser titreret op til 300 mg én gang dagligt er blevet administreret til dialysepatienter på sikker vis.

Overdosering af Parareg kan medføre hypocalcæmi. I tilfælde af overdosis skal patienterne overvåges for tegn og symptomer på hypocalcæmi, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Da cinacalcet er meget proteinbundet, er hæmodialyse ikke en effektiv form for behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: anti-parathyroideamidler. ATC-kode: H05BX01

Virkningsmekanisme

Den kalciumfølende receptor på overfladen af parathyroideas hovedcelle er den primære regulator af PTH-udskillelsen. Cinacalcet er et kalciummimetisk stof, der sænker PTH-niveauerne direkte ved at øge den kalciumfølende receptors følsomhed over for ekstracellulær kalcium. Reduktionen i PTH forbindes med et samtidigt fald i serumkalciumniveauet.

Reduktioner i PTH-niveauerne stemmer overens med cinacalcet-koncentrationen. PTH begynder at falde kort tid efter dosering indtil nadir ca. 2-6 timer efter dosis, som stemmer overens med cinacalcet C_{max} . Når cinacalcet-niveauet derefter begynder at falde, stiger PTH-niveauet indtil 12 timer efter dosis, og derefter forbliver PTH-reduktionen næsten konstant indtil slutningen af doseringsintervallet

på én gang dagligt. PTH-niveauerne i kliniske forsøg med Parareg blev målt sidst i doseringsintervallet.

Når der opnås en stabil tilstand, forbliver serumkalciumkoncentrationerne konstante i doseringsintervallet.

Sekundær hyperparathyroidisme

Der blev udført tre 6 måneder lange placebokontrollerede kliniske undersøgelser med dobbelt-blindforsøg med ESRD-patienter med ukontrolleret sekundær HPT, der gennemgik dialyse (n=1136). Demografi og baseliniekarakteristika var repræsentativt for dialysepatientgruppen med sekundær HPT. De gennemsnitlige baselinie-iPTH-koncentrationer i de 3 undersøgelser var henholdsvis 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for grupperne med cinacalcet og placebo. 66 % af patienterne fik administreret D-vitamin-steroler ved undersøgelsens start, og > 90 % fik administreret fosfatbinder. Der blev observeret signifikante reduktioner i iPTH, serumkalcium-fosforprodukt (Ca x P), kalcium og fosfor hos de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, sammenlignet med de patienter, der gennemgik standard-placebobehandling, og resultaterne var konsekvente i alle 3 undersøgelser. I hver undersøgelse blev det primære endepunkt (andel af patienter med iPTH $\leq$ 250 pg/ml ($\leq$ 26,5 pmol/l)) opnået af 41 %, 46 % og 35 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 % og 6 % af patienterne i placebogruppen. Cirka 60 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, opnåede en reduktion på $\geq$ 30 % i iPTH-niveauet, og denne virkning var konsekvent for hele spektret af baselinie-iPTH-niveauer. De gennemsnitlige reduktioner i serum Ca x P, kalcium og fosfor var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduktioner i iPTH og Ca x P blev opretholdt i op til 12 måneder med behandling. Cinacalcet sænkede niveauet af iPTH og Ca x P, kalcium og fosfor umset baselinie-iPTH- eller -Ca x P-niveau, dialysemodalitet (PD i forhold til HD), dialysens varighed, og hvorvidt der blev administreret D-vitamin-steroler eller ej.

Reduktionerne i PTH var forbundet med ubetydelige reduktioner af knoglemetabolismemarkører (knoglespecifik alkalisk fosfatase, N-telopeptid, omsætning i knogler og knoglefibrose). I indsamlede data fra kliniske undersøgelser, der løb over 6 og 12 måneder, blev Kaplan-Meier-estimer af knoglefraktur og parathyroidektomi sænket i cinacalcet-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

Undersøgelser af patienter med CKD og sekundær HPT, der ikke er i dialysebehandling, indikerede, at cinacalcet reducerede PTH-niveauet i et lignende omfang som hos patienter med ESRD og sekundær HPT, der var i dialyse. Effekt, sikkerhed, optimale doser og behandlingsmål er dog ikke blevet fastslået ved behandling af patienter med prædialytisk nyresvigt. Undersøgelserne viser, at CKD-patienter, der ikke er i dialyse og behandles med cinacalcet, har øget risiko for hypocalcæmi sammenlignet med ESRD-patienter, der er i dialyse og behandles med cinacalcet, hvilket kan skyldes lavere baselinie-kalciumniveauer og/eller resterende nyrefunktion.

Cancer i parathyroidea og primær hyperparathyroidisme

I en knogleundersøgelse modtog 46 patienter (29 med cancer i parathyroidea og 17 med primær HPT (hvor parathyroidektomi var mislykket eller kontraindiceret) cinacalcet i op til 3 år (gennemsnitligt 328 dage for patienter med cancer i parathyroidea og gennemsnitligt 347 dage for patienter med primær HPT)). Cinacalcet blev administreret i doser fra 30 mg to gange dagligt til 90 mg fire gange dagligt. Det primære endepunkt for undersøgelsen var en reduktion af serumkalcium på $\geq$ 1 mg/dl ($\geq$ 0,25 mmol/l). Hos patienter med cancer i parathyroidea faldt det gennemsnitlige serumkalciumniveau fra 14,1 mg/dl til 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l til 3,1 mmol/l) medens hos patienter med primær HPT faldt serumkalciumniveauet fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). 18 ud af 29 (62 %) patienter med cancer i parathyroidea samt 15 af 17 (88 %) patienter med primær HPT opnåede en reduktion i serumkalciumniveauet på $\geq$ 1 mg/dl ($\geq$ 0,25 mmol/l).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration af Parareg opnås den maksimale plasma-cinacalcet-koncentration efter ca. 2-6 timer.

På grundlag af sammenligninger mellem undersøgelser er den absolutte biotilgængelighed for cinacalcet hos fastende forsøgspersoner blevet anslået til ca. 20-25 %. Administration af Parareg sammen med mad giver en stigning på ca. 50-80 % i biotilgængeligheden for cinacalcet. Stigningen i plasma-cinacalcet-koncentrationen er den samme uanset måltidets fedtindhold.

Efter optagelse falder cinacalcet-koncentrationerne tofaset med en indledende halveringstid på ca. 6 timer og en endelig halveringstid på 30 til 40 timer. Stabile lægemiddelniveauer opnås i løbet af 7 dage med minimal ophobning. AUC og C_{max} for cinacalcet stiger næsten lineært i dosisområdet på 30-180 mg én gang dagligt. Ved doser på over 200 mg var absorptionen mættet, sandsynligvis på grund af dårlig opløselighed. De farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet ændres ikke med tiden. Distributionsvolumenet er højt (ca. 1000 liter), hvilket indikerer omfattende distribution. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner og distribueres i minimalt omfang til røde blodlegemer.

Cinacalcet metaboliseres af flere enzymer, hovedsageligt CYP3A4 og CYP1A2 (bidraget af CYP1A2 er ikke blevet karakteriseret klinisk). De større cirkulerende metabolitter er inaktive.

Baseret på *in vitro*-data er cinacalcet en stærk hæmmer af CYP2D6, men fungerer ikke som hæmmer af andre CYP-enzymet ved koncentrationer, der opnås klinisk, herunder CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 eller induktor for CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

Efter administration af en 75 mg mærket dosis til raske frivillige forsøgspersoner blev cinacalcet metaboliseret hurtigt og i stort omfang ved oxidering efterfulgt af konjugation. Renal ekskretion af metabolitter var den mest anvendte metode til eliminering af radioaktivitet. Cirka 80 % af dosen blev genvundet i urinen og 15 % i fæces.

Ældre personer: Der var ingen klinisk relevante forskelle forårsaget af alder i de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

Renal insufficiens: Den farmakokinetiske profil for cinacalcet hos patienter med mild, moderat og svær renal insufficiens og hos patienter i hæmodialyse eller peritoneal dialyse er at sammenligne med profilen hos raske frivillige forsøgspersoner.

Hepatisk insufficiens: Mild hepatisk svækkelse påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet i nævneværdig grad. Sammenlignet med personer med normal leverfunktion var den gennemsnitlige AUC for cinacalcet ca. det dobbelte hos personer med moderat svækkelse og ca. det 4-dobbelte hos personer med svær svækkelse. Den gennemsnitlige halveringstid for cinacalcet forlænges med henholdsvis 33 % og 70 % hos patienter med moderat og svær hepatisk svækkelse. Proteinbindingen for cinacalcet påvirkes ikke af svækket hepatisk funktion. Fordi doserne titreres for hver person på grundlag af sikkerheds- og effektparametre, kræves der ingen yderligere dosisjustering for personer med hepatisk svækkelse (se punkt 4.2 og 4.4).

Køn: Clearance af cinacalcet er muligvis lavere hos kvinder end hos mænd. Da doserne titreres for hver forsøgsperson, er det ikke nødvendigt med yderligere justering af dosis på grund af køn.

Børn og unge: De farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet er ikke blevet undersøgt hos patienter under 18 år.

Rygning: Clearance af cinacalcet er større hos rygere end hos ikke-rygere, hvilket sandsynligvis skyldes induktion af CYP1A2-fremmet metabolisme. Hvis en patient begynder eller holder med at ryge, kan cinacalcets plasmaniveau ændre sig, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Cinacalcet var ikke teratogent hos kaniner ved en dosis på 0,4 gange, på AUC-basis, den maksimale humane dosis for sekundær HPT (180 mg dagligt). Den ikke-teratogene dosis hos rotter var 4,4 gange, på AUC-basis, den maksimale dosis for sekundær HPT. Der var ingen påvirkning af fertiliteten hos hanner og hunner ved eksponeringer på op til 4 gange en human dosis på 180 mg/dag (sikkerhedsmarginerne i den lille patientgruppe, der fik administreret en maksimal klinisk dosis på 360 mg dagligt, ville være ca. det halve af det ovenfor oplyste).

Hos gravide rotter var der en let sænkning i kropsvægt og fødeindtagelse ved den højeste dosis. Lavere fostervægt blev registreret hos rotter ved doser, hvor moderdyrene oplevede svær hypocalcæmi. Der er registreret tilfælde, hvor cinacalcet har gennemtrængt placentamembranen hos kaniner.

Cinacalcet viste ikke nogen tegn på at være genotoksisk eller carcinogent. Sikkerhedsmarginerne fra de toksikologiske undersøgelser er lave på grund af den dosisbegrænsende hypocalcæmi, der blev observeret hos dyr. Grå stær og linseuklarhed blev observeret ved toksologi med gentagne doser hos gnavere og i kræftforsøg, men blev ikke observeret i forsøg med hunde og aber eller i kliniske undersøgelser, hvor dannelsen af grå stær blev overvåget. Grå stær er bekræftet hos gnavere som et resultat af hypocalcæmi.

I *in vitro* studier var IC₅₀-værdierne for serotonin transportør og K_{ATP} kanaler 7 respektive 12 gange højere end EC₅₀ værdi for kalciumreceptoren ved lige forsøgbetingelser. Den kliniske relevansen er ukendt, men potentielen at cinacalcet reagere med disse sekundære mål kan ikke helt udelukkes.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Selve tabletten

Forgelatineret stivelse (majsstivelse)
Mikrokrystallincellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silika

Tabletovertræk

Carnaubavoks	
Opadry II grøn	(Laktosemonohydrat, hypromellose, titaniumdioxid (E171), glyceroltriacetat, FD&C blå (E132), jernoxid gul (E172))
Opadry blå	(Hypromellose, makrogol)
Opadry sort, trykfarve:	(Schellakglasering (schellak), jernoxid sort (E172))

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blisterpakning: 4 år.
Dåse: 4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forhold ved opbevaring.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blisterpakning i Aclar/PVC/PVAc/aluminium indeholdende 14 tabletter. Pakkestørrelser på 1 blisterpakning (14 tabletter), 2 blisterpakninger (28 tabletter), 6 blisterpakninger (84 tabletter) pr. æske.

Dåse i HDPE (polyetylen med høj densitet) med vandsugende kanister og polyesterring samt børnesikret polypropylenlåg med induktionsforsegling, pakket i en æske. Hver dåse indeholder 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/293/009-011
EU/1/04/293/004

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

22. oktober 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette middel er tilgængelig på Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

BILAG II

- A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Farmakovigilanssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre at farmakovigilanssystemet som beskrevet i version 3 i Modul 1.8.1. i ansøgningen om markedsføringstilladelse er på plads og fungerer inden og imens produktet er på markedet.

Risikostyringsplan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen påtager sig at gennemføre undersøgelserne og yderligere farmakovigilansaktiviteter, der er nærmere beskrevet i farmakovigilansplanen som aftalt i version 1 (9. november 2007) af risikostyringsplanen (RMP) i Modul 1.8.2. i ansøgningen om markedsføringstilladelse og eventuelle efterfølgende opdateringer af RMP, som er godkendt af CHMP.

Ifølge CHMP's retningslinjer for risikostyringssystemer for lægemidler til human anvendelse skal den opdaterede RMP indsendes samtidig med den næste Periodic Safety Update Report (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP indsendes

- hvis der modtages nye oplysninger, som kan have betydning for den aktuelle sikkerhedsspecifikation, farmakovigilansplan eller risikominimerende aktiviteter
- inden for 60 dage efter, at en vigtig (farmakovigilans eller risikominimering) milepæl er nået
- efter anmodning fra EMEA

Medicinal product no longer authorised

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Medicinal product no longer authorised

A. ETIKETTERING

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE TIL BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 30 mg filmovetrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
84 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP..

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 30 mg tablet
Cinacalcet

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

Medicinal product no longer authorised

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
DÅSE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 30 mg filmovetrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESHJÆLPE(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/293/004

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Medicinal product no longer authorised

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE TIL DÅSE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 30 mg filmovetrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVIS(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/293/004

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Medicinal product no longer authorised

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE TIL BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 60 mg filmovertrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
84 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 60 mg tablet
Cinacalcet

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

Medicinal product no longer authorised

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
DÅSE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 60 mg filmovetrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESHJÆLPE(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/293/008

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Medicinal product no longer authorised

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE TIL DÅSE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 60 mg filmovertrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVIS(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/293/008

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Medicinal product no longer authorised

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE TIL BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 90 mg filmovertrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
28 tabletter
84 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP..

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 90 mg tablet
Cinacalcet

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

Medicinal product no longer authorised

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
DÅSE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 90 mg filmoverttrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVIS(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/293/012

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Medicinal product no longer authorised

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE TIL DÅSE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parareg 90 mg filmovertrukne tabletter
Cinacalcet

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Laktosemonohydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆKST(E)

Til oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/293/012

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL – INFORMATION TIL BRUGEREN

Parareg 30 mg filmovertukne tabletter
Parareg 60 mg filmovertukne tabletter
Parareg 90 mg filmovertukne tabletter
Cinacalcet

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at tage dette lægemiddel.

Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.

Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De må ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller

1. Hvad Parareg er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Parareg
3. Hvordan De tager Parareg
4. Hvilke mulige bivirkninger, Parareg har
5. Hvordan De opbevarer Parareg
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD PARAREG ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Parareg virker ved at kontrollere niveauet af parathyroideahormon (PTH), calcium og fosfor i kroppen. Det bruges til behandling af sygdomme, der skyldes problemer med organer kaldet biskjoldbruskkirtlerne. Biskjoldbruskkirtlerne er fire små kirtler i halsen, tæt ved skjoldbruskkirtlen, som producerer parathyroideahormon (PTH).

Parareg bruges til:

- at behandle sekundær hyperparathyroidisme hos patienter med nyresygdom, der er i dialyse,
- at reducere forhøjede calciumniveauer i blodet (hyperkalcæmi) hos patienter med cancer i biskjoldbruskkirtlerne,
- at reducere forhøjede calciumniveauer i blodet (hyperkalcæmi) hos patienter med primær hyperparathyroidisme, der fortsat har forhøjede calciumniveauer efter, de har fået fjernet biskjoldbruskkirtlerne eller hos hvem, det ikke er muligt at fjerne biskjoldbruskkirtlerne.

Ved primær og sekundær hyperparathyroidisme afgiver biskjoldbruskkirtlerne for meget PTH. Det kan medføre et for lavt calciumniveau i knoglerne, som kan give smerter i knoglerne, knoglebrud og hjerte-kar-sygdom, nyresten, psykiske lidelser og koma.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE PARAREG

De bør ikke tage Parareg:

- **DE BØR IKKE** tage Parareg, hvis De er **overfølsom** (allergisk) over for cinacalcet eller et af de øvrige indholdsstoffer i Parareg.

Vær særlig forsigtig med at anvende Parareg

Tal med Deres læge, før De begynder at tage Parareg, hvis De lider af eller nogen sinde har lidt af:

- **krampeanfald** (anfald eller kramper). Risikoen for at få krampeanfald er større, hvis De tidligere har haft krampeanfald,
- **leversygdom**.

Tal med deres læge undervejs i behandlingen med Parareg:

- hvis De begynder eller holder op med at ryge, da det kan ændre virkningen af Parareg.

Indtagelse af anden medicin

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Fortæl det til Deres læge, hvis De tager et eller flere af følgende lægemidler.

Disse lægemidler kan have betydning for, hvordan Parareg virker:

- lægemidler til behandling af **hud- og svampeinfektioner** (ketoconazol, itraconazol, voriconazol),
- antibiotika som anvendes til at behandle **bakterielle infektioner** (telithromycin, rifampicin),
- lægemidler der bruges til behandling af **HIV-infektion** og **ALDS** (ritonavir).

Parareg kan have betydning for, hvordan følgende virker:

- lægemidler som anvendes mod **depression** (amitriptylin, desipramin, nortriptylin, clomipramin og fluvoxamin),
- lægemidler mod **hjerterytme forstyrrelser** (lecainid og propafenon),
- lægemidler mod **forhøjet blodtryk** (metoprolol givet ved hjertesvigt),
- antibiotika som anvendes til behandling af **bakterielle infektioner** (ciprofloxacin).

Hvordan man tager Parareg sammen med mad og drikkevarer

Parareg skal tages sammen med eller kort tid efter indtagelse af mad.

Graviditet og amning

De skal altid fortælle det til Deres læge, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid. Parareg er ikke blevet testet på gravide kvinder. Ved graviditet kan Deres læge beslutte at ændre behandlingen, da Parareg kan være skadeligt for fostret.

Det vides ikke, hvorvidt Parareg udskilles i modermælk. De og deres læge skal afklare, om det er bedst at opføre med amning eller afbryde behandlingen med Parareg.

Spørg Deres læge eller apotek til råds, inden De tager nogen form for medicin.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Parareg burde ikke påvirke evnen til at køre bil eller bruge maskiner. De tilrådes alligevel vente og se, hvordan de har det, efter De tager Parareg, før de kører bil eller bruger maskiner.

Hvis de er overfølsom over for nogle sukkertyper

Hvis Deres læge har konstateret, at De er overfølsom over for visse sukkertyper, skal De kontakte Deres læge, før De tager dette lægemiddel.

3. HVORDAN DE TAGER PARAREG

Børn under 18 år bør ikke tage Parareg.

Parareg bør altid tages i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er usikker. Deres læge vil fortælle Dem, hvor meget Parareg De skal tage.

Parareg skal indtages oralt sammen med eller kort tid efter indtagelse af mad. Tabletter skal tages hele og må ikke deles.

Deres læge vil tage regelmæssige blodprøver under behandlingen for at følge udviklingen og justere dosis efter behov.

Hvis De er under behandling for sekundær hyperparathyroidisme

Den normale startdosis for Parareg er 30 mg (én tablet) én gang dagligt.

Hvis De er under behandling for cancer i parathyroidea eller primær hyperparathyreoidisme

Den normale startdosis for Parareg er 30 mg (én tablet) to gange dagligt.

Hvis De tager mere Parareg, end De bør

Hvis De tager mere Parareg, end De bør, skal De straks kontakte Deres læge.

Hvis De glemmer at tage Parareg

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkeltdoser.

Hvis De har glemt at tage en dosis Parareg, skal De tage den næste dosis som normalt.

Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af dette produkt.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER, PARAREG HAR

Som alle andre lægemidler kan Parareg have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (ses hos mere end 10 % af de personer, der tager Parareg)

- kvalme og opkastning. Disse bivirkninger er normalt ret milde og er ikke vedvarende.

Almindelige bivirkninger (ses hos mere end 1 % af de personer, der tager Parareg):

- svimmelhed,
- følelsesløshed eller prikkende fornemmelse (paræstesier),
- appetitløshed (anoreksi),
- muskelsmerter (myalgi),
- udmattethed (asteni),
- udslæt,
- reducerede testosteronniveauer.

Ikke almindelige bivirkninger (observeret hos mere end 0,1 % af de personer, som tager Parareg):

- krampeanfald,
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi),
- diarré,
- allergisk reaktion (hypersensitivitet).

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Hvis De oplever følelsesløshed eller sitren omkring munden, muskelømhed eller kramper og anfald, **bør De straks fortælle det til Deres læge**. Disse symptomer kan være tegn på at Deres kalciumniveauer er for lave (hypokalcæmi).

I meget få tilfælde hos patienter med hjertesvigt blev dette forværret, efter indtagelse af Parareg. Lavt blodtryk (hypotension) er også registreret hos meget få af disse patienter. Da der er registreret ganske få tilfælde af disse mulige bivirkninger, vides det ikke, om de skyldes Parareg eller ikke.

5. HVORDAN DE OPBEVARER PARAREG

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forhold ved opbevaring.

Brug ikke Mimpara efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken og på blisterpakningen.

Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

(eller) Brug ikke Mimpara efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken og på dåsen.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg Deres apotek, hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Parareg indeholder

Det aktive stof er cinacalcet. Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg, 60 mg eller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

De øvrige indholdstoffer i Parareg er:

- Forgelatineret majsstivelse,
- MikrokrySTALLINCULOSE,
- Povidon,
- Crospovidon,
- Magnesiumstearat,
- Kolloid-vandfrit silika.

Tabletterne er overtrukket med:

- Carnaubavoks,
- Opadry grøn (indeholder laktosemonohydrat, hypromellose, titaniumdioxid (E171), glyceroltriacetat, FD&C blå (E132), jernoxid gul (E172)),
- Opadry klar (indeholder hypromellose, makrogol).

Trykfarven indeholder: schellakglasering, jernoxid sort (E172).

Hvordan Parareg ser ud og pakkens indhold

Parareg er en lysegrøn filmovertrukket tablet. Den er oval og har "30", "60" eller "90" trykt på den ene side og "Amgen" på den anden side.

Parareg fås i blisterpakninger med 30 mg, 60 mg eller 90 mg filmovertrukne tabletter. Hver blisterpakning indeholder enten 14, 28 eller 84 tabletter i en æske.

Parareg fås i dåse med 30 mg, 60 mg eller 90 mg filmovertrukne tabletter i en æske. Hver dåse indeholder 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Fremstilleren:

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

Indehaver af markedsføringstilladelse:

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

Denne indlægsseddel blev sidst godkendt

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised