

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg cinacalcet (ως hydrochloride).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

30mg: Ανοιχτού πράσινου χρώματος, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν την επισήμανση “AMGEN” στη μία πλευρά και “30” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (HPT) σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD), οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ως θεραπεία συντήρησης.

Το Parareg μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος, το οποίο περιλαμβάνει δεσμευτές φωσφόρου και / ή στερόλες βιταμίνης D, ανάλογα με τις απαιτήσεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μείωση της υπερασβεστιαμίας σε ασθενείς με:

- καρκίνωμα παραθυρεοειδούς.
- πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό για τους οποίους παραθυρεοειδεκτομή θα ήταν ενδεδειγμένη, βάσει των επιδόσεων του ασβεστίου του ορού (όπως καθορίζεται από τις σχετικές οδηγίες θεραπείας), αλλά στους οποίους η παραθυρεοειδεκτομή δεν είναι κλινικά κατάλληλη ή αντενδείκνυται.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χρήση από το στόμα. Συνιστάται το Parareg να λαμβάνεται με το φαγητό ή αμέσως μετά από το γεύμα, καθώς μελέτες έδειξαν ότι η βιοδιαθεσιμότητα του cinacalcet αυξάνεται όταν λαμβάνεται με φαγητό (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα και όχι κομμένα στη μέση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη αλλαγή της αρχικής δόσης. Το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η αγωγή θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την τιτλοποίηση της δόσης και τη συνεχιζόμενη αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2)

Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικες είναι 30mg εφάπαξ ημερησίως. Το Parareg θα πρέπει να τιτλοποιείται κάθε 2 ως 4 εβδομάδες ως μία μέγιστη δόση 180mg εφάπαξ ημερησίως, προκειμένου, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, να επιτυγχάνεται η τιμή στόχος για την παραθορμόνη (PTH) μεταξύ 150-300pg/ml (15,9 – 31,8pmol/l), κατά τον προσδιορισμό της αμετάβλητης παραθορμόνης (iPTH). Η εκτίμηση των επιπέδων της παραθορμόνης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης του Parareg. Αναφορά θα πρέπει να γίνεται στις ισχύουσες οδηγίες θεραπείας.

Η PTH θα πρέπει να μετράται 1 ως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Η PTH θα πρέπει να παρακολουθείται περίπου κάθε 1-3 μήνες κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Για τη μέτρηση των επιπέδων της PTH μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε η αμετάβλητη παραθορμόνη (iPTH) είτε η βιολογικά αμετάβλητη παραθορμόνη (biPTH). Η θεραπεία με Parareg δεν αλλάζει τη σχέση μεταξύ iPTH και biPTH.

Πληροφορίες σχετικά το φαρμακοκινητικό / φαρμακοδυναμικό (PK/PD) προφίλ του cinacalcet παρέχονται στην παράγραφο 5.1.

Κατά τη διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης, τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Μετά τον καθορισμό της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κατά προσέγγιση μηνιαία. Αν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού μειωθούν κάτω από τα φυσιολογικά όρια, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη θεραπεία με δεσμευτές φωσφόρου και / ή στερόλες βιταμίνης D θα πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα.

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Parareg για ενήλικες είναι 30mg δύο φορές ημερησίως. Η δοσολογία του Parareg θα πρέπει να τιτλοποιείται κάθε 2 ως 4 εβδομάδες μέσω διαδοχικών δόσεων των 30mg δύο φορές ημερησίως, 60mg δύο φορές ημερησίως, 90mg δύο φορές ημερησίως και 90mg τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως, σύμφωνα με τις απαιτήσεις προκειμένου να μειωθεί η συγκέντρωση του ασβεστίου του ορού στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή κάτω από αυτά. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 90mg τέσσερις φορές ημερησίως.

Τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να μετρώνται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Μετά τον προσδιορισμό των επιπέδων της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κάθε 2 – 3 μήνες. Μετά την τιτλοποίηση στη μέγιστη δόση του Parareg, τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά· στην περίπτωση που δεν διατηρούνται κλινικά σημαντικές μειώσεις στο ασβέστιο του ορού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Parareg (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιληπτικές κρίσεις

Σε τρεις κλινικές μελέτες με ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (CKD) υπό αιμοκάθαρση, πέντε τοις εκατό των ασθενών τόσο της ομάδας του Parareg όσο και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ανέφεραν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων κατά την αρχική αξιολόγηση. Στις μελέτες αυτές, οι επιληπτικές κρίσεις παρατηρήθηκαν στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Παρά το γεγονός ότι η αιτία της αναφερόμενης διαφοράς στη συχνότητα εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων δεν είναι σαφής, η ουδός των επιληπτικών κρίσεων ελαττώνεται με τη σημαντική ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού.

Υπόταση και / ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια

Κατά την παρακολούθηση της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί μεμονωμένες, ιδιοσυγκρασιακές περιπτώσεις υπότασης και / ή επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, για τις οποίες δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως αιτιολογική συσχέτιση με το cinacalcet και ενδέχεται να επάγονται από μειώσεις στα επίπεδα ασβεστίου του ορού. Δεδομένα από κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι παρατηρήθηκε υπόταση στο 7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet, στο 12% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, και καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet ή εικονικό φάρμακο.

Ασβέστιο Ορού

Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Parareg σε ασθενείς με ασβέστιο ορού (διορθωμένο ως προς την αλβουμίνη) κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο. Δεδομένου ότι το cinacalcet μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν εμφάνιση υπασβεσταιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο υπό αιμοκάθαρση στους οποίους χορηγήθηκε Parareg, οι τιμές του ασβεστίου του ορού ήταν χαμηλότερες από 7,5 mg/dl (1.875 mmol/l) σε ποσοστό 4%. Στην περίπτωση υπασβεσταιμίας, για την αύξηση του ασβεστίου του ορού μπορούν να χρησιμοποιηθούν δεσμευτές φωσφόρου που περιέχουν ασβέστιο, στερόλες βιταμίνης D και / ή η προσαρμογή της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο υγρό της αιμοκάθαρσης. Στην περίπτωση που η υπασβεσταιμία επιμένει, μειώστε τη δόση ή διακόψτε τη χορήγηση του Parareg. Πιθανά συμπτώματα υπασβεσταιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν παραισθησία, μυαλγία, κράμπες, τετανία και σπασμούς.

Το cinacalcet δεν ενδείκνυται για ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ερευνητικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υπασβεσταιμίας (επίπεδα ασβεστίου στον ορό < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]) συγκριτικά με ασθενείς υπό αιμοκάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα ασβεστίου και / ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργικότητας.

Γενικά

Αδυναμική οστική νόσος μπορεί να εμφανιστεί στην περίπτωση χρόνιας καταστολής των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH) κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά περίπου 1,5 φορά, σύμφωνα με τον προσδιορισμό iPTH. Αν τα επίπεδα της PTH στους ασθενείς που λαμβάνουν Parareg μειωθούν κάτω από το συνιστώμενο εύρος-στόχο, η δόση του Parareg και / ή δόση των στερολών της βιταμίνης D θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται η θεραπεία.

Επίπεδα Τεστοστερόνης

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι συχνά κάτω από τα φυσιολογικά όρια σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου. Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου υπό

αιμοκάθαρση, τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώθηκαν μετά από 6 μήνες θεραπείας κατά ένα μέσο όρο 31,3% στους ασθενείς που λάμβαναν Parareg και κατά 16,3% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία ανοικτού σχεδιασμού παράταση της μελέτης αυτής δεν κατέδειξε περαιτέρω μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ελεύθερης και της ολικής τεστοστερόνης κατά τη διάρκεια μίας περιόδου διάρκειας 3 ετών σε ασθενείς που λάμβαναν Mimpara. Η κλινική σημασία αυτών των μειώσεων της τεστοστερόνης του ορού είναι άγνωστη.

Ηπατική Ανεπάρκεια

Λόγω της πιθανότητας τα επίπεδα cinacalcet σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική βλάβη (κατηγοριοποίηση Child-Pugh) να είναι διπλάσια ως τετραπλάσια των υψηλότερων επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα, το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αλληλεπιδράσεις

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Parareg με ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4 και/ή του CYP1A2. Πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του Parareg (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν το Parareg χορηγείται με στενοί θεραπευτικού εύρους φαρμακευτικά σκευάσματα, που τιτλοποιούνται ξεχωριστά και κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2D6. Πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα επίπεδα του cinacalcet στο πλάσμα μπορεί να είναι χαμηλότερα σε καπνιστές λόγω επαγωγής του μεταβολισμού μέσω CYP1A2. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ασθενής αρχίσει ή διακόψει το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cinacalcet (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στο cinacalcet

Το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το ένζυμο CYP3A4. Συγχορήγηση 200mg δύο φορές ημερησίως κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, επέφερε περίπου διπλασιασμό των επιπέδων του cinacalcet. Στην περίπτωση που ασθενής, ο οποίος λαμβάνει Parareg, ξεκινήσει ή διακόψει θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα (για παράδειγμα κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιορομυκίνη, βορικονεζόλη, ριτοναβίρη) ή επαγωγέα (για παράδειγμα ριφαμπικίνη) του ενζύμου αυτού, πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του Parareg (βλέπε παράγραφο 4.4).

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το CYP1A2. Το κάπνισμα επάγει το CYP1A2. Παρατηρήθηκε ότι η κάθαρση του cinacalcet ήταν 36-38% υψηλότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η επίδραση των αναστολέων του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη) επί των επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα δεν έχει μελετηθεί. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ασθενής αρχίσει ή διακόψει το κάπνισμα ή όταν αρχίζει ή διακόπτεται ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2.

Ανθρακικό ασβέστιο: Συγχορήγηση ανθρακικού ασβεστίου (εφάπαξ δόση 1500 mg) δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Σεβελαμέρη: Συγχορήγηση σεβελαμέρης (2400 mg τρεις φορές ημερησίως) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Παντοπραζόλη: Συγχορήγηση παντοπραζόλης (80 mg ημερησίως) δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Επίδραση του cinacalcet σε άλλα φαρμακευτικά σκεύασματα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το ένζυμο P450 2D6 (CYP2D6): Το cinacalcet είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6. Πιθανόν να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν το Parareg χορηγείται με στενού θεραπευτικού εύρους ουσίες που τιτλοποιούνται ξεχωριστά, οι οποίες κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2D6 (για παράδειγμα φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, μετοπρολόλη χορηγούμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια, δεσιπραμίνη, νορτυπτιλίνη, χλωμιπραμίνη) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεσιπραμίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση 90mg cinacalcet εφάπαξ ημερησίως με 50mg δεσιπραμίνης, ενός τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού που μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, αύξησε σημαντικά την έκθεση της δεσιπραμίνης κατά 3,6 φορές (90 % CI 3.0, 4.4) σε εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP2D6.

Βαρφαρίνη: Πολλαπλές από του στόματος χορηγούμενες δόσεις του cinacalcet δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ή τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες (όπως μετρώνται από το χρόνο προθρομβίνης και τον παράγοντα πήξης VII) της βαρφαρίνης.

Η έλλειψη επίδρασης του cinacalcet στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της R- και S- βαρφαρίνης και η απουσία αυτο-επαγωγής κατά την χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς υποδεικνύει ότι το cinacalcet δεν είναι επαγωγέας των CYP3A4, CYP1A2 ή CYP2C9 στους ανθρώπους.

Μιδαζολάμη: Συγχορήγηση cinacalcet (90mg) με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (2mg), ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και CYP3A5, δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι το cinacalcet δεν θα επηρεάσει τη φαρμακοκινητική αυτών των κατηγοριών φαρμάκων, τα οποία μεταβολίζονται από τα CYP3A4 και CYP3A5, όπως ορισμένα ανοσοκατασταλτικά συμπεριλαμβανόμενων της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από τη χρήση cinacalcet σε εγκύους. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες βλαβερές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική εξέλιξη. Σε μελέτες σε επίμυες και τόνκλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες στο έμβryo / κύημα με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος του κυήματος σε επίμυες, σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο στην περίπτωση που το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβryo.

Δεν είναι γνωστό αν το cinacalcet απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το cinacalcet απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων που θηλάζουν με υψηλή αναλογία γάλακτος / πλάσματος. Μετά από προσεκτική αξιολόγηση οφέλους / κινδύνου, θα πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή είτε του θηλασμού είτε της αγωγής με Parareg.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Δεδομένα που προέκυψαν από ελεγχόμενες μελέτες περιλαμβάνουν 656 ασθενείς που έλαβαν Parareg και 470 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για διάστημα ως 6 μήνες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και έμετος, οι οποίες παρατηρήθηκαν στο 31% των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 19% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο καθώς και στο 27%

των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 15% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Η ναυτία και ο έμετος ήταν ήπιες ως μέτριας σοβαρότητας και παροδικής φύσεως στην πλειοψηφία των ασθενών. Διακοπή της θεραπείας ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόταν κυρίως στη ναυτία (1% εικονικό φάρμακο, 5% cinacalcet) και τον έμετο (<1% εικονικό φάρμακο, 4% cinacalcet).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που ορίζονται ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον ως πιθανώς αποδιδόμενες στη θεραπεία με cinacalcet βάσει αξιολόγησης της αιτιότητας ισχυρά τεκμηριωμένης και οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε διπλές τυφλές κλινικές μελέτες, αναφέρονται παρακάτω χρησιμοποιώντας το ακόλουθο πρότυπο: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10), όχι συχνές (> 1/1,000, < 1/100), σπάνιες (> 1/10,000, < 1/1,000), πολύ σπάνιες (< 1/10,000).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Ανορεξία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, παραισθησία

Όχι συχνές: επιληπτικές κρίσεις

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος

Όχι συχνές: δυσπεψία, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού ιστού, του συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές: Μυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Εξασθένιση

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: υπασβεστιαμία (βλέπε παράγραφο 4.4), μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης (βλέπε παράγραφο 4.4)

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Το προφίλ ασφαλείας του Parareg σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών είναι σε γενικές γραμμές σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών ήταν ναυτία και έμετος.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Κατά την παρακολούθηση ασφαλείας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υπήρξαν αναφορές μεμονωμένων, ιδιοσυγκρασιακών περιπτώσεων υπότασης και / ή επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με cinacalcet.

4.9 Υπερδοσολογία

Τιτλοποιημένες δόσεις ως 300 mg ημερησίως έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Υπέρβαση της δοσολογίας του Parareg μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαϊμία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας, και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Δεδομένου ότι το cinacalcet δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση δεν αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαραθυρεοειδικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: H05BX01.

Μηχανισμός δράσης

Ο υποδοχέας αντίληψης του ασβεστίου στην επιφάνεια του κύριου κυττάρου του παραθυρεοειδή αδένου είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης παραθορμόνης. Το cinacalcet είναι ένας ασβεστοιμοιμητικός παράγοντας, ο οποίος μειώνει άμεσα τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνοντας την ευαισθησία του υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου ως προς το εξωκυτταρικό ασβέστιο. Η μείωση της παραθορμόνης σχετίζεται με την συγχρόνως παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού.

Οι μειώσεις των επιπέδων της παραθορμόνης συσχετίζονται με τη συγκέντρωση του cinacalcet. Σύντομα μετά τη χορήγηση της δόσης, η παραθορμόνη αρχίζει να μειώνεται μέχρι ενός ναδύρ που επιτυγχάνεται 2 – 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, το οποίο αντιστοιχεί στην μέγιστη συγκέντρωση cinacalcet, C_{max} . Στη συνέχεια, καθώς τα επίπεδα του cinacalcet αρχίζουν να μειώνονται, τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνονται μέχρι τις 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, και στη συνέχεια η καταστολή της παραθορμόνης παραμένει σχεδόν σταθερή ως τη λήξη του διαστήματος μεταξύ των εφάπαξ ημερήσιων χορηγήσεων. Τα επίπεδα της παραθορμόνης στις κλινικές μελέτες του Parareg μετρούνταν στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των χορηγήσεων της δόσης.

Μετά την επίτευξη της σταθερής κατάστασης, οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού παραμένουν σταθερές κατά το διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων της δόσης.

Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Τρεις, διάρκειας 6 μηνών, διπλές – τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διενεργήθηκαν σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου, με μη ελεγχόμενο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, υπό αιμοκάθαρση, (n=1136). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού των ασθενών υπό αιμοκάθαρση με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οι μέσες συγκεντρώσεις της ακέραιης παραθορμόνης (iPTH) κατά την έναρξη ήταν και στις τρεις μελέτες 733 και 683 pg/ml (77,8 και 72,4 pmol/l) για την ομάδα του cinacalcet και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Το 66% των ασθενών λάμβαναν σκευάσματα βιταμίνης D κατά την είσοδό τους στη μελέτη, και > 90% λάμβαναν δεσμευτές φωσφόρου. Σημαντικές μειώσεις στην iPTH, το γινόμενο ασβεστίου – φωσφόρου στον ορό ($Ca \times P$), το ασβέστιο και τον φωσφόρο παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με cinacalcet συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και βασική ιατρική φροντίδα, και τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε μεταξύ τους συμφωνία και στις 3 μελέτες. Σε κάθε μία από τις μελέτες, το κύριο τελικό σημείο (αναλογία ασθενών με $iPTH \leq 250$ pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) επιτεύχθηκε από το 41%, 46%, και 35% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet, συγκριτικά με 4%, 7%, και 6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Περίπου το 60% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet πέτυχαν μείωση $\geq 30\%$ στα επίπεδα της iPTH, και το αποτέλεσμα αυτό ήταν σταθερό σε όλο το φάσμα των τιμών iPTH κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι μέσες μειώσεις στο γινόμενο $Ca \times P$, το ασβέστιο και τον φωσφόρο του ορού ήταν 14%, 7% και 8%, αντίστοιχα.

Οι μειώσεις στην iPTH και το γινόμενο $\text{Ca} \times \text{P}$ διατηρήθηκαν για περίοδο ως 12 μηνών θεραπείας. Το cinacalcet μείωσε την iPTH και το γινόμενο $\text{Ca} \times \text{P}$, καθώς και τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα iPTH ή του $\text{Ca} \times \text{P}$ κατά την αρχική αξιολόγηση, τη μέθοδο της διύλισης (περιτοναϊκή κάθαρση έναντι αιμοκάθαρσης), τη διάρκεια της διύλισης και τη χορήγηση ή μη στερολών βιταμίνης D.

Μειώσεις της παραθορμόνης σχετίζονταν με μη σημαντικές μειώσεις των δεικτών μεταβολισμού των οστών (αλκαλική φωσφατάση ειδική των οστών, N-τελοπεπτίδιο, ρυθμός αντικατάστασης οστών και ίνωση οστών). Σε εκ των υστέρων αναλύσεις δεδομένων συγκεντρωμένων από κλινικές μελέτες 6 και 12 μηνών, οι κατά Kaplan-Meier εκτιμήσεις καταγμάτων και παραθυρεοειδεκτομής ήταν χαμηλότερες στην ομάδα του cinacalcet συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Ερευνητικές μελέτες σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έδειξαν ότι το cinacalcet μείωσε τα επίπεδα της παραθορμόνης σε αντίστοιχο βαθμό με αυτόν που επιτεύχθηκε σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, οι βέλτιστες δόσεις και οι στόχοι της θεραπείας δεν έχουν καθιερωθεί για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι δεν έχουν φτάσει στο στάδιο της αιμοκάθαρσης. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υπασβεστιαιμίας συγκριτικά με ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στα χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου κατά την αρχική αξιολόγηση και / ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργικότητας.

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Σε μία κύρια μελέτη, 46 ασθενείς (29 με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, και 17 με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (στους οποίους απέτυχε ή απενδείκνυόταν η παραθυρεοειδεκτομή), έλαβαν αγωγή με cinacalcet για περίοδο ως 3 χρόνια (μέσος όρος 328 ημέρες για ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και μέσος όρος 347 ημέρες για ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό). Το cinacalcet χορηγήθηκε σε δόσεις που κυμαίνονταν από 30mg δύο φορές ημερησίως έως 90mg 4 φορές ημερησίως. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν μείωση του ασβεστίου του ορού μεγαλύτερη ή ίση από 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Σε ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, η μέση συγκέντρωση ασβεστίου του ορού μειώθηκε από 14,1 mg/dl σε 12,4 mg/dl (από 3,5 mmol/l σε 3,1 mmol/l), ενώ σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό τα επίπεδα ασβεστίου του ορού μειώθηκαν από 12,7 mg/dl σε 10,4 mg/dl (από 3,2 mmol/l σε 2,6 mmol/l). Σε 18 από τους 29 ασθενείς (62%) με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και σε 15 από τους 17 ασθενείς (88%) με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό επιτεύχθηκε μείωση του ασβεστίου του ορού ≥ 1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Parareg, η μέγιστη συγκέντρωση του cinacalcet στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε περίπου 2 με 6 ώρες.

Βάσει συγκρίσεων μεταξύ μελετών, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του cinacalcet σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει τροφή υπολογίστηκε σε 20-25% περίπου. Η χορήγηση του Parareg με φαγητό είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του cinacalcet κατά 50 – 80% περίπου. Οι αυξήσεις στην συγκέντρωση του cinacalcet στο πλάσμα ήταν παραπλήσιες, ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα του φαγητού σε λιπαρά.

Μετά την απορρόφηση, οι συγκεντρώσεις του cinacalcet μειώνονται με διφασικό τρόπο με αρχική ημιζωή περίπου 6 ώρες και τελική ημιζωή 30 με 40 ώρες. Η σταθερή κατάσταση των επιπέδων του φαρμάκου επιτυγχάνεται εντός 7 ημερών με ελάχιστη συσσώρευση. Η AUC και η C_{ma} του cinacalcet αυξάνονται σχεδόν γραμμικά για δόσεις που κυμαίνονται από 30 – 180mg εφάπαξ ημερησίως. Σε δόσεις μεγαλύτερες από 200mg, η απορρόφηση ήταν κορεσμένη, πιθανώς λόγω ασθενούς διαλυτότητας. Η φαρμακοκινητική του cinacalcet δεν μεταβάλλεται με το χρόνο. Ο όγκος κατανομής

είναι μεγάλος (περίπου 1000 λίτρα), γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή. Το cinacalcet δεσμεύεται σχεδόν κατά 97% στις πρωτεΐνες του πλάσματος και κατανέμεται ελάχιστα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Το cinacalcet μεταβολίζεται από πολλά ένζυμα, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP1A2 (η συνεισφορά του CYP1A2 δεν έχει χαρακτηριστεί κλινικά). Οι κύριοι μεταβολίτες στην κυκλοφορία δεν είναι δραστικοί.

Βάσει *in vitro* δεδομένων, το cinacalcet είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, αλλά, σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά, δεν είναι ούτε αναστολέας άλλων CYP ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, και CYP3A4 ούτε επαγωγέας των CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4.

Μετά τη χορήγηση 75 mg ραδιοεπισημασμένης δόσης σε υγιείς εθελοντές, το cinacalcet μεταβολίστηκε ταχέως και εκτεταμένα μέσω οξειδώσεως που ακολουθήθηκε από σύζευξη. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών ήταν η κύρια οδός απομάκρυνσης της ραδιενέργειας. Σχεδόν το 80% της δοσολογίας ανακτήθηκε στα ούρα και το 15% στα κόπρανα.

Ηλικιωμένοι: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική του cinacalcet οι οποίες να οφείλονται στην ηλικία.

Νεφρική ανεπάρκεια: Το φαρμακοκινητικό προφίλ του cinacalcet σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε αυτούς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση είναι συγκρίσιμο με αυτό υγιών εθελοντών.

Ηπατική ανεπάρκεια: Ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε εμφανώς τη φαρμακοκινητική του cinacalcet. Συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η μέση AUC του cinacalcet ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και περίπου 4 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής του cinacalcet παρατείνεται κατά 33% και 70% σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η δέσμευση του cinacalcet με τις πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από τη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεδομένου ότι οι δόσεις τιτλοποιούνται για τον κάθε ασθενή βάσει παραμέτρων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δεν απαιτείται επιπλέον προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική βλάβη. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φύλο: Η κάθαρση του cinacalcet μπορεί να είναι μικρότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Δεδομένου ότι η δόση τιτλοποιείται για τον κάθε ασθενή, δεν απαιτείται περαιτέρω προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Παιδιά και έφηβοι: Η φαρμακοκινητική του cinacalcet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών.

Κάπνισμα: Η κάθαρση του cinacalcet είναι υψηλότερη σε καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, πιθανώς λόγω της επαγωγής του μεταβολισμού μέσω CYP1A2. Αν ένας ασθενής σταματήσει ή αρχίσει το κάπνισμα, τα επίπεδα του cinacalcet στο πλάσμα μπορεί να αλλάξουν και να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το cinacalcet δεν ήταν τερατογόνο κατά τη χορήγησή του σε κονίκλους σε δόση 0,4 φορές τη μέγιστη, ανθρώπινη δόση για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (180 mg ημερησίως), με βάση την AUC. Η μη τερατογόνος δόση σε επίμυες ήταν 4,4 φορές τη μέγιστη ανθρώπινη δόση για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, με βάση την AUC. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών κατά την έκθεση σε δόσεις μέχρι τετραπλάσιες της ανθρώπινης δόσης των 180 mg ημερησίως (τα περιθώρια ασφαλείας για τον περιορισμένο πληθυσμό ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε μέγιστη κλινική δόση 360 mg ημερησίως, θα πρέπει να θεωρούνται κατά προσέγγιση τα μισά από αυτά που αναφέρθηκαν ανωτέρω).

Σε εγκύους επίμυες, παρατηρήθηκαν ελαφρές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Μειωμένα βάρη εμβρύων παρατηρήθηκαν σε επίμυες σε δόσεις, με τις οποίες οι μητέρες εμφάνιζαν σοβαρή υπασβεστιαιμία. Το cinacalcet αποδείχθηκε ότι διαπερνά το φράγμα του πλακούντα στους κονίκλους.

Το cinacalcet δεν παρουσίασε καμία γονοτοξική ή καρκινογονική δυνατότητα. Τα περιθώρια ασφαλείας που προέκυψαν από τοξικολογικές μελέτες ήταν μικρά λόγω της περιοριστικής για τη δόση υπασβεστιαιμίας που παρατηρήθηκε στα μοντέλα πειραματοζώων. Καταρράκτης και θολερότητα φακού παρατηρήθηκε στις επαναλαμβανόμενης δόσης μελέτες τοξικότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε σκύλους ή πιθήκους ή σε κλινικές μελέτες, όπου παρακολουθούνταν ο σχηματισμός καταρράκτη. Καταρράκτης είναι γνωστό ότι εμφανίζεται στα τρωκτικά ως αποτέλεσμα της υπασβεστιαιμίας.

Σε μελέτες in vitro, οι τιμές IC₅₀ για τον μεταφορέα της σεροτονίνης και τους K_{ATP} διαύλους βρέθηκαν να είναι 7πλάσιες και 12πλάσιες, αντίστοιχα, σε σχέση με την EC₅₀ για τον υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου που επιτεύχθηκε κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη, ωστόσο η δυνατότητα δράσης του cinacalcet επί αυτών των δευτερευόντων στόχων δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας Δισκίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη
Κροσποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Επικάλυψη Δισκίου

Κηρός καρναούβης

Opadry II green:

(Μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριακετίνη (glycerol triacetate), FD&C Blue (E132), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου(E172)

Opadry clear:

(Υπρομελλόζη, πολυαιθυλοαυτογλυκόλη)

Opacode Black printing ink:

(Κόμμεα λάκκας (shellac), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Αντενδείξεις

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Blister: 4 χρόνια

Φιάλη: 4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister από Aclar/PVC/PVAc/ αλουμίνιο, που περιέχει 14 δισκία. Συσκευασίες του 1 blister (14 δισκία), των 2 blisters (28 δισκία), των 6 blisters (84 δισκία) ανά χάρτινο κουτί.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αφυγραντική κάψουλα και πολυεστερικό σπείρωμα, και πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με φύλλο σφραγίσματος, συσκευασμένος σε χάρτινο κουτί. Κάθε φιάλη περιέχει 30 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Οκτώβρης 2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg cinacalcet (ως hydrochloride).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

60 mg: Ανοιχτού πράσινου χρώματος, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν την επισήμανση “AMGEN” στη μία πλευρά και “60” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (HPT) σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD), οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ως θεραπεία συντήρησης.

Το Parareg μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος, το οποίο περιλαμβάνει δεσμευτές φωσφόρου και / ή στερόλες βιταμίνης D, ανάλογα με τις απαιτήσεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μείωση της υπερασβεστιαμίας σε ασθενείς με:

- καρκίνωμα παραθυρεοειδούς.
- πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό για τους οποίους παραθυρεοειδεκτομή θα ήταν ενδεδειγμένη, βάσει των επιδόσεων του ασβεστίου του ορού (όπως καθορίζεται από τις σχετικές οδηγίες θεραπείας), αλλά στους οποίους η παραθυρεοειδεκτομή δεν είναι κλινικά κατάλληλη ή αντενδείκνυται.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χρήση από το στόμα. Συνιστάται το Parareg να λαμβάνεται με το φαγητό ή αμέσως μετά από το γεύμα, καθώς μελέτες έδειξαν ότι η βιοδιαθεσιμότητα του cinacalcet αυξάνεται όταν λαμβάνεται με φαγητό (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα και όχι κομμένα στη μέση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη αλλαγή της αρχικής δόσης. Το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η αγωγή θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την τιτλοποίηση της δόσης και τη συνεχιζόμενη αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2)

Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικες είναι 30mg εφάπαξ ημερησίως. Το Parareg θα πρέπει να τιτλοποιείται κάθε 2 ως 4 εβδομάδες ως μία μέγιστη δόση 180mg εφάπαξ ημερησίως, προκειμένου, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, να επιτυγχάνεται η τιμή στόχος για την παραθορμόνη (PTH) μεταξύ 150-300pg/ml (15,9 – 31,8pmol/l), κατά τον προσδιορισμό της αμετάβλητης παραθορμόνης (iPTH). Η εκτίμηση των επιπέδων της παραθορμόνης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης του Parareg. Αναφορά θα πρέπει να γίνεται στις ισχύουσες οδηγίες θεραπείας.

Η PTH θα πρέπει να μετράται 1 ως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Η PTH θα πρέπει να παρακολουθείται περίπου κάθε 1-3 μήνες κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Για τη μέτρηση των επιπέδων της PTH μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε η αμετάβλητη παραθορμόνη (iPTH) είτε η βιολογικά αμετάβλητη παραθορμόνη (biPTH). Η θεραπεία με Parareg δεν αλλάζει τη σχέση μεταξύ iPTH και biPTH.

Πληροφορίες σχετικά το φαρμακοκινητικό / φαρμακοδυναμικό (PK/PD) προφίλ του cinacalcet παρέχονται στην παράγραφο 5.1.

Κατά τη διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης, τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Μετά τον καθορισμό της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κατά προσέγγιση μηνιαία. Αν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού μειωθούν κάτω από τα φυσιολογικά όρια, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη θεραπεία με δεσμευτές φωσφόρου και / ή στερόλες βιταμίνης D θα πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα.

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Parareg για ενήλικες είναι 30mg δύο φορές ημερησίως. Η δοσολογία του Parareg θα πρέπει να τιτλοποιείται κάθε 2 ως 4 εβδομάδες μέσω διαδοχικών δόσεων των 30mg δύο φορές ημερησίως, 60mg δύο φορές ημερησίως, 90mg δύο φορές ημερησίως και 90mg τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως, σύμφωνα με τις απαιτήσεις προκειμένου να μειωθεί η συγκέντρωση του ασβεστίου του ορού στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή κάτω από αυτά. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 90mg τέσσερις φορές ημερησίως.

Τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να μετρώνται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Μετά τον προσδιορισμό των επιπέδων της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κάθε 2 – 3 μήνες. Μετά την τιτλοποίηση στη μέγιστη δόση του Parareg, τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά· στην περίπτωση που δεν διατηρούνται κλινικά σημαντικές μειώσεις στο ασβέστιο του ορού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Parareg (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιληπτικές κρίσεις

Σε τρεις κλινικές μελέτες με ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (CKD) υπό αιμοκάθαρση, πέντε τοις εκατό των ασθενών τόσο της ομάδας του Parareg όσο και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ανέφεραν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων κατά την αρχική αξιολόγηση. Στις μελέτες αυτές, οι επιληπτικές κρίσεις παρατηρήθηκαν στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Παρά το γεγονός ότι η αιτία της αναφερόμενης διαφοράς στη συχνότητα εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων δεν είναι σαφής, η ουδός των επιληπτικών κρίσεων ελαττώνεται με τη σημαντική ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού.

Υπόταση και / ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια

Κατά την παρακολούθηση της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί μεμονωμένες, ιδιοσυγκρασιακές περιπτώσεις υπότασης και / ή επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, για τις οποίες δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως αιτιολογική συσχέτιση με το cinacalcet και ενδέχεται να επάγονται από μειώσεις στα επίπεδα ασβεστίου του ορού. Δεδομένα από κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι παρατηρήθηκε υπόταση στο 7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet, στο 12% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, και καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet ή εικονικό φάρμακο.

Ασβέστιο Ορού

Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Parareg σε ασθενείς με ασβέστιο ορού (διορθωμένο ως προς την αλβουμίνη) κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο. Δεδομένου ότι το cinacalcet μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν εμφάνιση υπασβεσταιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο υπό αιμοκάθαρση στους οποίους χορηγήθηκε Parareg, οι τιμές του ασβεστίου του ορού ήταν χαμηλότερες από 7,5 mg/dl (1.875 mmol/l) σε ποσοστό 4%. Στην περίπτωση υπασβεσταιμίας, για την αύξηση του ασβεστίου του ορού μπορούν να χρησιμοποιηθούν δεσμευτές φωσφόρου που περιέχουν ασβέστιο, στερόλες βιταμίνης D και / ή η προσαρμογή της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο υγρό της αιμοκάθαρσης. Στην περίπτωση που η υπασβεσταιμία επιμένει, μειώστε τη δόση ή διακόψτε τη χορήγηση του Parareg. Πιθανά συμπτώματα υπασβεσταιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν παραισθησία, μυαλγία, κράμπες, τετανία και σπασμούς.

Το cinacalcet δεν ενδείκνυται για ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ερευνητικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υπασβεσταιμίας (επίπεδα ασβεστίου στον ορό < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]) συγκριτικά με ασθενείς υπό αιμοκάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα ασβεστίου και / ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργικότητας.

Γενικά

Αδυναμική οστική νόσος μπορεί να εμφανιστεί στην περίπτωση χρόνιας καταστολής των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH) κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά περίπου 1,5 φορά, σύμφωνα με τον προσδιορισμό iPTH. Αν τα επίπεδα της PTH στους ασθενείς που λαμβάνουν Parareg μειωθούν κάτω από το συνιστώμενο εύρος-στόχο, η δόση του Parareg και / ή δόση των στερολών της βιταμίνης D θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται η θεραπεία.

Επίπεδα Τεστοστερόνης

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι συχνά κάτω από τα φυσιολογικά όρια σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου. Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου υπό

αιμοκάθαρση, τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώθηκαν μετά από 6 μήνες θεραπείας κατά ένα μέσο όρο 31,3% στους ασθενείς που λάμβαναν Parareg και κατά 16,3% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία ανοικτού σχεδιασμού παράταση της μελέτης αυτής δεν κατέδειξε περαιτέρω μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ελεύθερης και της ολικής τεστοστερόνης κατά τη διάρκεια μίας περιόδου διάρκειας 3 ετών σε ασθενείς που λάμβαναν Mimpara. Η κλινική σημασία αυτών των μειώσεων της τεστοστερόνης του ορού είναι άγνωστη.

Ηπατική Ανεπάρκεια

Λόγω της πιθανότητας τα επίπεδα cinacalcet σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική βλάβη (κατηγοριοποίηση Child-Pugh) να είναι διπλάσια ως τετραπλάσια των υψηλότερων επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα, το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αλληλεπιδράσεις

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Parareg με ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4 και/ή του CYP1A2. Πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του Parareg (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν το Parareg χορηγείται με στενοί θεραπευτικού εύρους φαρμακευτικά σκευάσματα, που τιτλοποιούνται ξεχωριστά και κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2D6. Πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα επίπεδα του cinacalcet στο πλάσμα μπορεί να είναι χαμηλότερα σε καπνιστές λόγω επαγωγής του μεταβολισμού μέσω CYP1A2. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ασθενής αρχίσει ή διακόψει το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cinacalcet (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στο cinacalcet

Το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το ένζυμο CYP3A4. Συγχωρήγηση 200mg δύο φορές ημερησίως κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, επέφερε περίπου διπλασιασμό των επιπέδων του cinacalcet. Στην περίπτωση που ασθενής, ο οποίος λαμβάνει Parareg, ξεκινήσει ή διακόψει θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα (για παράδειγμα κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιορομυκίνη, βορικονεζόλη, ριτοναβίρη) ή επαγωγέα (για παράδειγμα ριφαμπικίνη) του ενζύμου αυτού, πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του Parareg (βλέπε παράγραφο 4.4).

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το CYP1A2. Το κάπνισμα επάγει το CYP1A2. Παρατηρήθηκε ότι η κάθαρση του cinacalcet ήταν 36-38% υψηλότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η επίδραση των αναστολέων του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη) επί των επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα δεν έχει μελετηθεί. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ασθενής αρχίσει ή διακόψει το κάπνισμα ή όταν αρχίζει ή διακόπτεται ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2.

Ανθρακικό ασβέστιο: Συγχωρήγηση ανθρακικού ασβεστίου (εφάπαξ δόση 1500 mg) δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Σεβελαμέρη: Συγχωρήγηση σεβελαμέρης (2400 mg τρεις φορές ημερησίως) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Παντοπραζόλη: Συγχωρήγηση παντοπραζόλης (80 mg ημερησίως) δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Επίδραση του cinacalcet σε άλλα φαρμακευτικά σκεύασματα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το ένζυμο P450 2D6 (CYP2D6): Το cinacalcet είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6. Πιθανόν να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν το Parareg χορηγείται με στενού θεραπευτικού εύρους ουσίες που τιτλοποιούνται ξεχωριστά, οι οποίες κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2D6 (για παράδειγμα φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, μετοπρολόλη χορηγούμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια, δεσιπραμίνη, νορτυπτιλίνη, χλωμιπραμίνη) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεσιπραμίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση 90mg cinacalcet εφάπαξ ημερησίως με 50mg δεσιπραμίνης, ενός τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού που μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, αύξησε σημαντικά την έκθεση της δεσιπραμίνης κατά 3,6 φορές (90 % CI 3.0, 4.4) σε εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP2D6.

Βαρφαρίνη: Πολλαπλές από του στόματος χορηγούμενες δόσεις του cinacalcet δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ή τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες (όπως μετρώνται από το χρόνο προθρομβίνης και τον παράγοντα πήξης VII) της βαρφαρίνης.

Η έλλειψη επίδρασης του cinacalcet στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της R- και S- βαρφαρίνης και η απουσία αυτο-επαγωγής κατά την χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς υποδεικνύει ότι το cinacalcet δεν είναι επαγωγέας των CYP3A4, CYP1A2 ή CYP2C9 στους ανθρώπους.

Μιδαζολάμη: Συγχορήγηση cinacalcet (90mg) με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (2mg), ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και CYP3A5, δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι το cinacalcet δεν θα επηρεάσει τη φαρμακοκινητική αυτών των κατηγοριών φαρμάκων, τα οποία μεταβολίζονται από τα CYP3A4 και CYP3A5, όπως ορισμένα ανοσοκατασταλτικά συμπεριλαμβανομένων της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από τη χρήση cinacalcet σε εγκύους. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες βλαβερές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική εξέλιξη. Σε μελέτες σε επίμνες και τόνκλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες στο έμβryo / κύημα με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος του κυήματος σε επίμνες, σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο στην περίπτωση που το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβryo.

Δεν είναι γνωστό αν το cinacalcet απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το cinacalcet απεκκρίνεται στο γάλα επίμνων που θηλάζουν με υψηλή αναλογία γάλακτος / πλάσματος. Μετά από προσεκτική αξιολόγηση οφέλους / κινδύνου, θα πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή είτε του θηλασμού είτε της αγωγής με Parareg.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Δεδομένα που προέκυψαν από ελεγχόμενες μελέτες περιλαμβάνουν 656 ασθενείς που έλαβαν Parareg και 470 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για διάστημα ως 6 μήνες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και έμετος, οι οποίες παρατηρήθηκαν στο 31% των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 19% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο καθώς και στο 27%

των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 15% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Η ναυτία και ο έμετος ήταν ήπιες ως μέτριας σοβαρότητας και παροδικής φύσεως στην πλειοψηφία των ασθενών. Διακοπή της θεραπείας ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόταν κυρίως στη ναυτία (1% εικονικό φάρμακο, 5% cinacalcet) και τον έμετο (<1% εικονικό φάρμακο, 4% cinacalcet).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που ορίζονται ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον ως πιθανώς αποδιδόμενες στη θεραπεία με cinacalcet βάσει αξιολόγησης της αιτιότητας ισχυρά τεκμηριωμένης και οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε διπλές τυφλές κλινικές μελέτες, αναφέρονται παρακάτω χρησιμοποιώντας το ακόλουθο πρότυπο: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10), όχι συχνές (> 1/1,000, < 1/100), σπάνιες (> 1/10,000, < 1/1,000), πολύ σπάνιες (< 1/10,000).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Ανορεξία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, παραισθησία

Όχι συχνές: επιληπτικές κρίσεις

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος

Όχι συχνές: δυσπεψία, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού ιστού, του συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές: Μυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Εξασθένιση

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: υπασβεστιαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4), μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης (βλέπε παράγραφο 4.4)

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Το προφίλ ασφαλείας του Parareg σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών είναι σε γενικές γραμμές σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών ήταν ναυτία και έμετος.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Κατά την παρακολούθηση ασφαλείας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υπήρξαν αναφορές μεμονωμένων, ιδιοσυγκρασιακών περιπτώσεων υπότασης και / ή επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με cinacalcet.

4.9 Υπερδοσολογία

Τιτλοποιημένες δόσεις ως 300 mg ημερησίως έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Υπέρβαση της δοσολογίας του Parareg μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαϊμία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας, και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Δεδομένου ότι το cinacalcet δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση δεν αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαραθυρεοειδικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: H05BX01

Μηχανισμός δράσης

Ο υποδοχέας αντίληψης του ασβεστίου στην επιφάνεια του κύριου κυττάρου του παραθυρεοειδή αδένου είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης παραθορμόνης. Το cinacalcet είναι ένας ασβεστοιμιμητικός παράγοντας, ο οποίος μειώνει άμεσα τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνοντας την ευαισθησία του υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου ως προς το εξωκυτταρικό ασβέστιο. Η μείωση της παραθορμόνης σχετίζεται με την συγχρόνως παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού.

Οι μειώσεις των επιπέδων της παραθορμόνης συσχετίζονται με τη συγκέντρωση του cinacalcet. Σύντομα μετά τη χορήγηση της δόσης, η παραθορμόνη αρχίζει να μειώνεται μέχρι ενός ναδύρ που επιτυγχάνεται 2 – 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, το οποίο αντιστοιχεί στην μέγιστη συγκέντρωση cinacalcet, C_{max} . Στη συνέχεια, καθώς τα επίπεδα του cinacalcet αρχίζουν να μειώνονται, τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνονται μέχρι τις 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, και στη συνέχεια η καταστολή της παραθορμόνης παραμένει σχεδόν σταθερή ως τη λήξη του διαστήματος μεταξύ των εφάπαξ ημερήσιων χορηγήσεων. Τα επίπεδα της παραθορμόνης στις κλινικές μελέτες του Parareg μετρούνταν στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των χορηγήσεων της δόσης.

Μετά την επίτευξη της σταθερής κατάστασης, οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού παραμένουν σταθερές κατά το διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων της δόσης.

Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Τρεις, διάρκειας 6 μηνών, διπλές – τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διενεργήθηκαν σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου, με μη ελεγχόμενο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, υπό αιμοκάθαρση, (n=1136). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού των ασθενών υπό αιμοκάθαρση με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οι μέσες συγκεντρώσεις της ακέραιης παραθορμόνης (iPTH) κατά την έναρξη ήταν και στις τρεις μελέτες 733 και 683 pg/ml (77,8 και 72,4 pmol/l) για την ομάδα του cinacalcet και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Το 66% των ασθενών λάμβαναν στερεές βιταμίνης D κατά την είσοδό τους στη μελέτη, και > 90% λάμβαναν δεσμευτές φωσφόρου. Σημαντικές μειώσεις στην iPTH, το γινόμενο ασβεστίου – φωσφόρου στον ορό ($Ca \times P$), το ασβέστιο και τον φωσφόρο παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με cinacalcet συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και βασική ιατρική φροντίδα, και τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε μεταξύ τους συμφωνία και στις 3 μελέτες. Σε κάθε μία από τις μελέτες, το κύριο τελικό σημείο (αναλογία ασθενών με $iPTH \leq 250$ pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) επιτεύχθηκε από το 41%, 46%, και 35% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet, συγκριτικά με 4%, 7%, και 6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Περίπου το 60% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet πέτυχαν μείωση $\geq 30\%$ στα επίπεδα της iPTH, και το αποτέλεσμα αυτό ήταν σταθερό σε όλο το φάσμα των τιμών iPTH κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι μέσες μειώσεις στο γινόμενο $Ca \times P$, το ασβέστιο και τον φωσφόρο του ορού ήταν 14%, 7% και 8%, αντίστοιχα.

Οι μειώσεις στην iPTH και το γινόμενο $\text{Ca} \times \text{P}$ διατηρήθηκαν για περίοδο ως 12 μηνών θεραπείας. Το cinacalcet μείωσε την iPTH και το γινόμενο $\text{Ca} \times \text{P}$, καθώς και τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα iPTH ή του $\text{Ca} \times \text{P}$ κατά την αρχική αξιολόγηση, τη μέθοδο της διύλισης (περιτοναϊκή κάθαρση έναντι αιμοκάθαρσης), τη διάρκεια της διύλισης και τη χορήγηση ή μη στερολών βιταμίνης D.

Μειώσεις της παραθορμόνης σχετίζονταν με μη σημαντικές μειώσεις των δεικτών μεταβολισμού των οστών (αλκαλική φωσφατάση ειδική των οστών, N-τελοπεπτίδιο, ρυθμός αντικατάστασης οστών και ίνωση οστών). Σε εκ των υστέρων αναλύσεις δεδομένων συγκεντρωμένων από κλινικές μελέτες 6 και 12 μηνών, οι κατά Kaplan-Meier εκτιμήσεις καταγμάτων και παραθυρεοειδεκτομής ήταν χαμηλότερες στην ομάδα του cinacalcet συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Ερευνητικές μελέτες σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έδειξαν ότι το cinacalcet μείωσε τα επίπεδα της παραθορμόνης σε αντίστοιχο βαθμό με αυτόν που επιτεύχθηκε σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, οι βέλτιστες δόσεις και οι στόχοι της θεραπείας δεν έχουν καθιερωθεί για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι δεν έχουν φτάσει στο στάδιο της αιμοκάθαρσης. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υπασβεστιαιμίας συγκριτικά με ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στα χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου κατά την αρχική αξιολόγηση και / ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργικότητας.

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Σε μία κύρια μελέτη, 46 ασθενείς (29 με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, και 17 με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (στους οποίους απέτυχε ή απενδείκνυόταν η παραθυρεοειδεκτομή), έλαβαν αγωγή με cinacalcet για περίοδο ως 3 χρόνια (μέσος όρος 328 ημέρες για ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και μέσος όρος 347 ημέρες για ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό). Το cinacalcet χορηγήθηκε σε δόσεις που κυμαίνονταν από 30mg δύο φορές ημερησίως έως 90mg 4 φορές ημερησίως. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν μείωση του ασβεστίου του ορού μεγαλύτερη ή ίση από 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Σε ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, η μέση συγκέντρωση ασβεστίου του ορού μειώθηκε από 14,1 mg/dl σε 12,4 mg/dl (από 3,5 mmol/l σε 3,1 mmol/l), ενώ σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό τα επίπεδα ασβεστίου του ορού μειώθηκαν από 12,7 mg/dl σε 10,4 mg/dl (από 3,2 mmol/l σε 2,6 mmol/l). Σε 18 από τους 29 ασθενείς (62%) με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και σε 15 από τους 17 ασθενείς (88%) με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό επιτεύχθηκε μείωση του ασβεστίου του ορού ≥ 1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Parareg, η μέγιστη συγκέντρωση του cinacalcet στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε περίπου 2 με 6 ώρες.

Βάσει συγκρίσεων μεταξύ μελετών, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του cinacalcet σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει τροφή υπολογίστηκε σε 20-25% περίπου. Η χορήγηση του Parareg με φαγητό είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του cinacalcet κατά 50 – 80% περίπου. Οι αυξήσεις στην συγκέντρωση του cinacalcet στο πλάσμα ήταν παραπλήσιες, ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα του φαγητού σε λιπαρά.

Μετά την απορρόφηση, οι συγκεντρώσεις του cinacalcet μειώνονται με διφασικό τρόπο με αρχική ημιζωή περίπου 6 ώρες και τελική ημιζωή 30 με 40 ώρες. Η σταθερή κατάσταση των επιπέδων του φαρμάκου επιτυγχάνεται εντός 7 ημερών με ελάχιστη συσσώρευση. Η AUC και η C_{ma} του cinacalcet αυξάνονται σχεδόν γραμμικά για δόσεις που κυμαίνονται από 30 – 180mg εφάπαξ ημερησίως. Σε δόσεις μεγαλύτερες από 200mg, η απορρόφηση ήταν κορεσμένη, πιθανώς λόγω ασθενούς διαλυτότητας. Η φαρμακοκινητική του cinacalcet δεν μεταβάλλεται με το χρόνο. Ο όγκος κατανομής

είναι μεγάλος (περίπου 1000 λίτρα), γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή. Το cinacalcet δεσμεύεται σχεδόν κατά 97% στις πρωτεΐνες του πλάσματος και κατανέμεται ελάχιστα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Το cinacalcet μεταβολίζεται από πολλά ένζυμα, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP1A2 (η συνεισφορά του CYP1A2 δεν έχει χαρακτηριστεί κλινικά). Οι κύριοι μεταβολίτες στην κυκλοφορία δεν είναι δραστικοί.

Βάσει *in vitro* δεδομένων, το cinacalcet είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, αλλά, σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά, δεν είναι ούτε αναστολέας άλλων CYP ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, και CYP3A4 ούτε επαγωγέας των CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4.

Μετά τη χορήγηση 75 mg ραδιοεπισημασμένης δόσης σε υγιείς εθελοντές, το cinacalcet μεταβολίστηκε ταχέως και εκτεταμένα μέσω οξειδώσεως που ακολουθήθηκε από σύζευξη. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών ήταν η κύρια οδός απομάκρυνσης της ραδιενέργειας. Σχεδόν το 80% της δοσολογίας ανακτήθηκε στα ούρα και το 15% στα κόπρανα.

Ηλικιωμένοι: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική του cinacalcet οι οποίες να οφείλονται στην ηλικία.

Νεφρική ανεπάρκεια: Το φαρμακοκινητικό προφίλ του cinacalcet σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε αυτούς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση είναι συγκρίσιμο με αυτό υγιών εθελοντών.

Ηπατική ανεπάρκεια: Ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε εμφανώς τη φαρμακοκινητική του cinacalcet. Συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η μέση AUC του cinacalcet ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και περίπου 4 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής του cinacalcet παρατείνεται κατά 33% και 70% σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η δέσμευση του cinacalcet με τις πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από τη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεδομένου ότι οι δόσεις τιτλοποιούνται για τον κάθε ασθενή βάσει παραμέτρων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δεν απαιτείται επιπλέον προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική βλάβη. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φύλο: Η κάθαρση του cinacalcet μπορεί να είναι μικρότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Δεδομένου ότι η δόση τιτλοποιείται για τον κάθε ασθενή, δεν απαιτείται περαιτέρω προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Παιδιά και έφηβοι: Η φαρμακοκινητική του cinacalcet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών.

Κάπνισμα: Η κάθαρση του cinacalcet είναι υψηλότερη σε καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, πιθανώς λόγω της επαγωγής του μεταβολισμού μέσω CYP1A2. Αν ένας ασθενής σταματήσει ή αρχίσει το κάπνισμα, τα επίπεδα του cinacalcet στο πλάσμα μπορεί να αλλάξουν και να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το cinacalcet δεν ήταν τερατογόνο κατά τη χορήγησή του σε κονίκλους σε δόση 0,4 φορές τη μέγιστη, ανθρώπινη δόση για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (180 mg ημερησίως), με βάση την AUC. Η μη τερατογόνος δόση σε επίμυες ήταν 4,4 φορές τη μέγιστη ανθρώπινη δόση για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, με βάση την AUC. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών κατά την έκθεση σε δόσεις μέχρι τετραπλάσιες της ανθρώπινης δόσης των 180 mg ημερησίως (τα περιθώρια ασφαλείας για τον περιορισμένο πληθυσμό ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε μέγιστη κλινική δόση 360 mg ημερησίως, θα πρέπει να θεωρούνται κατά προσέγγιση τα μισά από αυτά που αναφέρθηκαν ανωτέρω).

Σε εγκύους επίμυες, παρατηρήθηκαν ελαφρές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Μειωμένα βάρη εμβρύων παρατηρήθηκαν σε επίμυες σε δόσεις, με τις οποίες οι μητέρες εμφάνιζαν σοβαρή υπασβεστιαιμία. Το cinacalcet αποδείχθηκε ότι διαπερνά το φράγμα του πλακούντα στους κονίκλους.

Το cinacalcet δεν παρουσίασε καμία γονοτοξική ή καρκινογονική δυνατότητα. Τα περιθώρια ασφαλείας που προέκυψαν από τοξικολογικές μελέτες ήταν μικρά λόγω της περιοριστικής για τη δόση υπασβεστιαιμίας που παρατηρήθηκε στα μοντέλα πειραματοζώων. Καταρράκτης και θολερότητα φακού παρατηρήθηκε στις επαναλαμβανόμενης δόσης μελέτες τοξικότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε σκύλους ή πιθήκους ή σε κλινικές μελέτες, όπου παρακολουθούνταν ο σχηματισμός καταρράκτη. Καταρράκτης είναι γνωστό ότι εμφανίζεται στα τρωκτικά ως αποτέλεσμα της υπασβεστιαιμίας.

Σε μελέτες in vitro, οι τιμές IC₅₀ για τον μεταφορέα της σεροτονίνης και τους K_{ATP} διαύλους βρέθηκαν να είναι 7πλάσιες και 12πλάσιες, αντίστοιχα, σε σχέση με την EC₅₀ για τον υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου που επιτεύχθηκε κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη, ωστόσο η δυνατότητα δράσης του cinacalcet επί αυτών των δευτερευόντων στόχων δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας Δισκίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη
Κροσποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Επικάλυψη Δισκίου

Κηρός καρναούβης

Opadry II green:

(Μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριακετίνη (glycerol triacetate), FD&C Blue (E132), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου(E172)

Opadry clear:

(Υπρομελλόζη, πολυαιθυλοαυτογλυκόλη)

Opacode Black printing ink:

(Κόμμεα λάκκας (shellac), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Αντενδείξεις

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Blister: 4 χρόνια

Φιάλη: 4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister από Aclar/PVC/PVAc/ αλουμίνιο, που περιέχει 14 δισκία. Συσκευασίες του 1 blister (14 δισκία), των 2 blisters (28 δισκία), των 6 blisters (84 δισκία) ανά χάρτινο κουτί.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αφυγραντική κάψουλα και πολυεστερικό σπείρωμα, και πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με φύλλο σφραγίσματος, συσκευασμένος σε χάρτινο κουτί. Κάθε φιάλη περιέχει 30 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Οκτώβρης 2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 90 mg cinacalcet (ως hydrochloride).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

90 mg: Ανοιχτού πράσινου χρώματος, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν την επισήμανση “AMGEN” στη μία πλευρά και “90” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (HPT) σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD), οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ως θεραπεία συντήρησης.

Το Parareg μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος, το οποίο περιλαμβάνει δεσμευτές φωσφόρου και / ή στερόλες βιταμίνης D, ανάλογα με τις απαιτήσεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Μείωση της υπερασβεστιαμίας σε ασθενείς με:

- καρκίνωμα παραθυρεοειδούς.
- πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό για τους οποίους παραθυρεοειδεκτομή θα ήταν ενδεδειγμένη, βάσει των επιδόσεων του ασβεστίου του ορού (όπως καθορίζεται από τις σχετικές οδηγίες θεραπείας), αλλά στους οποίους η παραθυρεοειδεκτομή δεν είναι κλινικά κατάλληλη ή αντενδείκνυται.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χρήση από το στόμα. Συνιστάται το Parareg να λαμβάνεται με το φαγητό ή αμέσως μετά από το γεύμα, καθώς μελέτες έδειξαν ότι η βιοδιαθεσιμότητα του cinacalcet αυξάνεται όταν λαμβάνεται με φαγητό (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα και όχι κομμένα στη μέση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη αλλαγή της αρχικής δόσης. Το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η αγωγή θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την τιτλοποίηση της δόσης και τη συνεχιζόμενη αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2)

Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικες είναι 30mg εφάπαξ ημερησίως. Το Parareg θα πρέπει να τιτλοποιείται κάθε 2 ως 4 εβδομάδες ως μία μέγιστη δόση 180mg εφάπαξ ημερησίως, προκειμένου, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, να επιτυγχάνεται η τιμή στόχος για την παραθορμόνη (PTH) μεταξύ 150-300pg/ml (15,9 – 31,8pmol/l), κατά τον προσδιορισμό της αμετάβλητης παραθορμόνης (iPTH). Η εκτίμηση των επιπέδων της παραθορμόνης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης του Parareg. Αναφορά θα πρέπει να γίνεται στις ισχύουσες οδηγίες θεραπείας.

Η PTH θα πρέπει να μετράται 1 ως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Η PTH θα πρέπει να παρακολουθείται περίπου κάθε 1-3 μήνες κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Για τη μέτρηση των επιπέδων της PTH μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε η αμετάβλητη παραθορμόνη (iPTH) είτε η βιολογικά αμετάβλητη παραθορμόνη (biPTH). Η θεραπεία με Parareg δεν αλλάζει τη σχέση μεταξύ iPTH και biPTH.

Πληροφορίες σχετικά το φαρμακοκινητικό / φαρμακοδυναμικό (PK/PD) προφίλ του cinacalcet παρέχονται στην παράγραφο 5.1.

Κατά τη διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης, τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Μετά τον καθορισμό της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κατά προσέγγιση μηνιαία. Αν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού μειωθούν κάτω από τα φυσιολογικά όρια, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη θεραπεία με δεσμευτές φωσφόρου και / ή στερόλες βιταμίνης D θα πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα.

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ενήλικες και ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Parareg για ενήλικες είναι 30mg δύο φορές ημερησίως. Η δοσολογία του Parareg θα πρέπει να τιτλοποιείται κάθε 2 ως 4 εβδομάδες μέσω διαδοχικών δόσεων των 30mg δύο φορές ημερησίως, 60mg δύο φορές ημερησίως, 90mg δύο φορές ημερησίως και 90mg τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως, σύμφωνα με τις απαιτήσεις προκειμένου να μειωθεί η συγκέντρωση του ασβεστίου του ορού στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή κάτω από αυτά. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 90mg τέσσερις φορές ημερησίως.

Τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να μετρώνται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης του Parareg. Μετά τον προσδιορισμό των επιπέδων της δόσης συντήρησης, το ασβέστιο του ορού θα πρέπει να μετράται κάθε 2 – 3 μήνες. Μετά την τιτλοποίηση στη μέγιστη δόση του Parareg, τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά· στην περίπτωση που δεν διατηρούνται κλινικά σημαντικές μειώσεις στο ασβέστιο του ορού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Parareg (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιληπτικές κρίσεις

Σε τρεις κλινικές μελέτες με ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (CKD) υπό αιμοκάθαρση, πέντε τοις εκατό των ασθενών τόσο της ομάδας του Parareg όσο και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ανέφεραν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων κατά την αρχική αξιολόγηση. Στις μελέτες αυτές, οι επιληπτικές κρίσεις παρατηρήθηκαν στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Παρά το γεγονός ότι η αιτία της αναφερόμενης διαφοράς στη συχνότητα εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων δεν είναι σαφής, η ουδός των επιληπτικών κρίσεων ελαττώνεται με τη σημαντική ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού.

Υπόταση και / ή επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια

Κατά την παρακολούθηση της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί μεμονωμένες, ιδιοσυγκρασιακές περιπτώσεις υπότασης και / ή επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, για τις οποίες δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως αιτιολογική συσχέτιση με το cinacalcet και ενδέχεται να επάγονται από μειώσεις στα επίπεδα ασβεστίου του ορού. Δεδομένα από κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι παρατηρήθηκε υπόταση στο 7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet, στο 12% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, και καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cinacalcet ή εικονικό φάρμακο.

Ασβέστιο Ορού

Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Parareg σε ασθενείς με ασβέστιο ορού (διορθωμένο ως προς την αλβουμίνη) κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο. Δεδομένου ότι το cinacalcet μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν εμφάνιση υπασβεσταιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο υπό αιμοκάθαρση στους οποίους χορηγήθηκε Parareg, οι τιμές του ασβεστίου του ορού ήταν χαμηλότερες από 7,5 mg/dl (1.875 mmol/l) σε ποσοστό 4%. Στην περίπτωση υπασβεσταιμίας, για την αύξηση του ασβεστίου του ορού μπορούν να χρησιμοποιηθούν δεσμευτές φωσφόρου που περιέχουν ασβέστιο, στερόλες βιταμίνης D και / ή η προσαρμογή της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο υγρό της αιμοκάθαρσης. Στην περίπτωση που η υπασβεσταιμία επιμένει, μειώστε τη δόση ή διακόψτε τη χορήγηση του Parareg. Πιθανά συμπτώματα υπασβεσταιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν παραισθησία, μυαλγία, κράμπες, τετανία και σπασμούς.

Το cinacalcet δεν ενδείκνυται για ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ερευνητικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υπασβεσταιμίας (επίπεδα ασβεστίου στον ορό < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]) συγκριτικά με ασθενείς υπό αιμοκάθαρση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα ασβεστίου και / ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργικότητας.

Γενικά

Αδυναμική οστική νόσος μπορεί να εμφανιστεί στην περίπτωση χρόνιας καταστολής των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH) κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο κατά περίπου 1,5 φορά, σύμφωνα με τον προσδιορισμό iPTH. Αν τα επίπεδα της PTH στους ασθενείς που λαμβάνουν Parareg μειωθούν κάτω από το συνιστώμενο εύρος-στόχο, η δόση του Parareg και / ή δόση των στερολών της βιταμίνης D θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται η θεραπεία.

Επίπεδα Τεστοστερόνης

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι συχνά κάτω από τα φυσιολογικά όρια σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου. Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου υπό

αιμοκάθαρση, τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώθηκαν μετά από 6 μήνες θεραπείας κατά ένα μέσο όρο 31,3% στους ασθενείς που λάμβαναν Parareg και κατά 16,3% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία ανοικτού σχεδιασμού παράταση της μελέτης αυτής δεν κατέδειξε περαιτέρω μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ελεύθερης και της ολικής τεστοστερόνης κατά τη διάρκεια μίας περιόδου διάρκειας 3 ετών σε ασθενείς που λάμβαναν Mimpara. Η κλινική σημασία αυτών των μειώσεων της τεστοστερόνης του ορού είναι άγνωστη.

Ηπατική Ανεπάρκεια

Λόγω της πιθανότητας τα επίπεδα cinacalcet σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική βλάβη (κατηγοριοποίηση Child-Pugh) να είναι διπλάσια ως τετραπλάσια των υψηλότερων επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα, το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αλληλεπιδράσεις

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Parareg με ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4 και/ή του CYP1A2. Πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του Parareg (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν το Parareg χορηγείται με στενοί θεραπευτικού εύρους φαρμακευτικά σκευάσματα, που τιτλοποιούνται ξεχωριστά και κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2D6. Πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα επίπεδα του cinacalcet στο πλάσμα μπορεί να είναι χαμηλότερα σε καπνιστές λόγω επαγωγής του μεταβολισμού μέσω CYP1A2. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ασθενής αρχίσει ή διακόψει το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cinacalcet (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στο cinacalcet

Το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το ένζυμο CYP3A4. Συγχορήγηση 200mg δύο φορές ημερησίως κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, επέφερε περίπου διπλασιασμό των επιπέδων του cinacalcet. Στην περίπτωση που ασθενής, ο οποίος λαμβάνει Parareg, ξεκινήσει ή διακόψει θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα (για παράδειγμα κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιορομυκίνη, βορικονεζόλη, ριτοναβίρη) ή επαγωγέα (για παράδειγμα ριφαμπικίνη) του ενζύμου αυτού, πιθανόν να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του Parareg (βλέπε παράγραφο 4.4).

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι το cinacalcet μεταβολίζεται μερικώς από το CYP1A2. Το κάπνισμα επάγει το CYP1A2. Παρατηρήθηκε ότι η κάθαρση του cinacalcet ήταν 36-38% υψηλότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η επίδραση των αναστολέων του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη) επί των επιπέδων του cinacalcet στο πλάσμα δεν έχει μελετηθεί. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ασθενής αρχίσει ή διακόψει το κάπνισμα ή όταν αρχίζει ή διακόπτεται ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2.

Ανθρακικό ασβέστιο: Συγχορήγηση ανθρακικού ασβεστίου (εφάπαξ δόση 1500 mg) δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Σεβελαμέρη: Συγχορήγηση σεβελαμέρης (2400 mg τρεις φορές ημερησίως) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Παντοπραζόλη: Συγχορήγηση παντοπραζόλης (80 mg ημερησίως) δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του cinacalcet.

Επίδραση του cinacalcet σε άλλα φαρμακευτικά σκεύασματα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το ένζυμο P450 2D6 (CYP2D6): Το cinacalcet είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6. Πιθανόν να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, όταν το Parareg χορηγείται με στενού θεραπευτικού εύρους ουσίες που τιτλοποιούνται ξεχωριστά, οι οποίες κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2D6 (για παράδειγμα φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη, μετοπρολόλη χορηγούμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια, δεσιπραμίνη, νορτυπτιλίνη, χλωμιπραμίνη) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεσιπραμίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση 90mg cinacalcet εφάπαξ ημερησίως με 50mg δεσιπραμίνης, ενός τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού που μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, αύξησε σημαντικά την έκθεση της δεσιπραμίνης κατά 3,6 φορές (90 % CI 3.0, 4.4) σε εκτεταμένο μεταβολισμό από το CYP2D6.

Βαρφαρίνη: Πολλαπλές από του στόματος χορηγούμενες δόσεις του cinacalcet δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ή τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες (όπως μετρώνται από το χρόνο προθρομβίνης και τον παράγοντα πήξης VII) της βαρφαρίνης.

Η έλλειψη επίδρασης του cinacalcet στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της R- και S- βαρφαρίνης και η απουσία αυτο-επαγωγής κατά την χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς υποδεικνύει ότι το cinacalcet δεν είναι επαγωγέας των CYP3A4, CYP1A2 ή CYP2C9 στους ανθρώπους.

Μιδαζολάμη: Συγχορήγηση cinacalcet (90mg) με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (2mg), ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και CYP3A5, δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι το cinacalcet δεν θα επηρεάσει τη φαρμακοκινητική αυτών των κατηγοριών φαρμάκων, τα οποία μεταβολίζονται από τα CYP3A4 και CYP3A5, όπως ορισμένα ανοσοκατασταλτικά συμπεριλαμβανόμενων της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από τη χρήση cinacalcet σε εγκύους. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες βλαβερές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική εξέλιξη. Σε μελέτες σε επίμνες και τόνκλους σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες στο έμβρυο / κύημα με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος του κυήματος σε επίμνες, σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Parareg θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο στην περίπτωση που το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό αν το cinacalcet απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το cinacalcet απεκκρίνεται στο γάλα επίμνων που θηλάζουν με υψηλή αναλογία γάλακτος / πλάσματος. Μετά από προσεκτική αξιολόγηση οφέλους / κινδύνου, θα πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή είτε του θηλασμού είτε της αγωγής με Parareg.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Δεδομένα που προέκυψαν από ελεγχόμενες μελέτες περιλαμβάνουν 656 ασθενείς που έλαβαν Parareg και 470 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για διάστημα ως 6 μήνες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και έμετος, οι οποίες παρατηρήθηκαν στο 31% των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 19% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο καθώς και στο 27%

των ασθενών που λάμβαναν Parareg και στο 15% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Η ναυτία και ο έμετος ήταν ήπιες ως μέτριας σοβαρότητας και παροδικής φύσεως στην πλειοψηφία των ασθενών. Διακοπή της θεραπείας ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόταν κυρίως στη ναυτία (1% εικονικό φάρμακο, 5% cinacalcet) και τον έμετο (<1% εικονικό φάρμακο, 4% cinacalcet).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που ορίζονται ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον ως πιθανώς αποδιδόμενες στη θεραπεία με cinacalcet βάσει αξιολόγησης της αιτιότητας ισχυρά τεκμηριωμένης και οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε διπλές τυφλές κλινικές μελέτες, αναφέρονται παρακάτω χρησιμοποιώντας το ακόλουθο πρότυπο: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10), όχι συχνές (> 1/1,000, < 1/100), σπάνιες (> 1/10,000, < 1/1,000), πολύ σπάνιες (< 1/10,000).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Ανορεξία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, παραισθησία

Όχι συχνές: επιληπτικές κρίσεις

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος

Όχι συχνές: δυσπεψία, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού ιστού, του συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές: Μυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Εξασθένιση

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: υπασβεστιαμία (βλέπε παράγραφο 4.4), μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης (βλέπε παράγραφο 4.4)

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Το προφίλ ασφαλείας του Parareg σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών είναι σε γενικές γραμμές σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών ήταν ναυτία και έμετος.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Κατά την παρακολούθηση ασφαλείας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υπήρξαν αναφορές μεμονωμένων, ιδιοσυγκρασιακών περιπτώσεων υπότασης και / ή επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με cinacalcet.

4.9 Υπερδοσολογία

Τιτλοποιημένες δόσεις ως 300 mg ημερησίως έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Υπέρβαση της δοσολογίας του Parareg μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαϊμία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας, και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Δεδομένου ότι το cinacalcet δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση δεν αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαραθυρεοειδικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: H05BX01

Μηχανισμός δράσης

Ο υποδοχέας αντίληψης του ασβεστίου στην επιφάνεια του κύριου κυττάρου του παραθυρεοειδή αδένου είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης παραθορμόνης. Το cinacalcet είναι ένας ασβεστοιμιμητικός παράγοντας, ο οποίος μειώνει άμεσα τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνοντας την ευαισθησία του υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου ως προς το εξωκυτταρικό ασβέστιο. Η μείωση της παραθορμόνης σχετίζεται με την συγχρόνως παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού.

Οι μειώσεις των επιπέδων της παραθορμόνης συσχετίζονται με τη συγκέντρωση του cinacalcet. Σύντομα μετά τη χορήγηση της δόσης, η παραθορμόνη αρχίζει να μειώνεται μέχρι ενός ναδύρ που επιτυγχάνεται 2 – 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, το οποίο αντιστοιχεί στην μέγιστη συγκέντρωση cinacalcet, C_{max} . Στη συνέχεια, καθώς τα επίπεδα του cinacalcet αρχίζουν να μειώνονται, τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνονται μέχρι τις 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, και στη συνέχεια η καταστολή της παραθορμόνης παραμένει σχεδόν σταθερή ως τη λήξη του διαστήματος μεταξύ των εφάπαξ ημερήσιων χορηγήσεων. Τα επίπεδα της παραθορμόνης στις κλινικές μελέτες του Parareg μετρούνταν στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των χορηγήσεων της δόσης.

Μετά την επίτευξη της σταθερής κατάστασης, οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού παραμένουν σταθερές κατά το διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων της δόσης.

Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Τρεις, διάρκειας 6 μηνών, διπλές – τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διενεργήθηκαν σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου, με μη ελεγχόμενο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, υπό αιμοκάθαρση, (n=1136). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού των ασθενών υπό αιμοκάθαρση με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οι μέσες συγκεντρώσεις της ακέραιης παραθορμόνης (iPTH) κατά την έναρξη ήταν και στις τρεις μελέτες 733 και 683 pg/ml (77,8 και 72,4 pmol/l) για την ομάδα του cinacalcet και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Το 66% των ασθενών λάμβαναν στερεές βιταμίνης D κατά την είσοδό τους στη μελέτη, και > 90% λάμβαναν δεσμευτές φωσφόρου. Σημαντικές μειώσεις στην iPTH, το γινόμενο ασβεστίου – φωσφόρου στον ορό ($Ca \times P$), το ασβέστιο και τον φωσφόρο παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με cinacalcet συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και βασική ιατρική φροντίδα, και τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε μεταξύ τους συμφωνία και στις 3 μελέτες. Σε κάθε μία από τις μελέτες, το κύριο τελικό σημείο (αναλογία ασθενών με $iPTH \leq 250$ pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) επιτεύχθηκε από το 41%, 46%, και 35% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet, συγκριτικά με 4%, 7%, και 6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Περίπου το 60% των ασθενών που λάμβαναν cinacalcet πέτυχαν μείωση $\geq 30\%$ στα επίπεδα της iPTH, και το αποτέλεσμα αυτό ήταν σταθερό σε όλο το φάσμα των τιμών iPTH κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι μέσες μειώσεις στο γινόμενο $Ca \times P$, το ασβέστιο και τον φωσφόρο του ορού ήταν 14%, 7% και 8%, αντίστοιχα.

Οι μειώσεις στην iPTH και το γινόμενο $\text{Ca} \times \text{P}$ διατηρήθηκαν για περίοδο ως 12 μηνών θεραπείας. Το cinacalcet μείωσε την iPTH και το γινόμενο $\text{Ca} \times \text{P}$, καθώς και τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα iPTH ή του $\text{Ca} \times \text{P}$ κατά την αρχική αξιολόγηση, τη μέθοδο της διύλισης (περιτοναϊκή κάθαρση έναντι αιμοκάθαρσης), τη διάρκεια της διύλισης και τη χορήγηση ή μη στερολών βιταμίνης D.

Μειώσεις της παραθορμόνης σχετίζονταν με μη σημαντικές μειώσεις των δεικτών μεταβολισμού των οστών (αλκαλική φωσφατάση ειδική των οστών, N-τελοπεπτίδιο, ρυθμός αντικατάστασης οστών και ίνωση οστών). Σε εκ των υστέρων αναλύσεις δεδομένων συγκεντρωμένων από κλινικές μελέτες 6 και 12 μηνών, οι κατά Kaplan-Meier εκτιμήσεις καταγμάτων και παραθυρεοειδεκτομής ήταν χαμηλότερες στην ομάδα του cinacalcet συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Ερευνητικές μελέτες σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έδειξαν ότι το cinacalcet μείωσε τα επίπεδα της παραθορμόνης σε αντίστοιχο βαθμό με αυτόν που επιτεύχθηκε σε ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, οι βέλτιστες δόσεις και οι στόχοι της θεραπείας δεν έχουν καθιερωθεί για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι δεν έχουν φτάσει στο στάδιο της αιμοκάθαρσης. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υπασβεστιαϊμίας συγκριτικά με ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με cinacalcet, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στα χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου κατά την αρχική αξιολόγηση και / ή την παρουσία υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργικότητας.

Καρκίνωμα Παραθυρεοειδούς και Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Σε μία κύρια μελέτη, 46 ασθενείς (29 με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, και 17 με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (στους οποίους απέτυχε ή απενδείκνυόταν η παραθυρεοειδεκτομή), έλαβαν αγωγή με cinacalcet για περίοδο ως 3 χρόνια (μέσος όρος 328 ημέρες για ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και μέσος όρος 347 ημέρες για ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό). Το cinacalcet χορηγήθηκε σε δόσεις που κυμαίνονταν από 30mg δύο φορές ημερησίως έως 90mg 4 φορές ημερησίως. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν μείωση του ασβεστίου του ορού μεγαλύτερη ή ίση από 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Σε ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, η μέση συγκέντρωση ασβεστίου του ορού μειώθηκε από 14,1 mg/dl σε 12,4 mg/dl (από 3,5 mmol/l σε 3,1 mmol/l), ενώ σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό τα επίπεδα ασβεστίου του ορού μειώθηκαν από 12,7 mg/dl σε 10,4 mg/dl (από 3,2 mmol/l σε 2,6 mmol/l). Σε 18 από τους 29 ασθενείς (62%) με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και σε 15 από τους 17 ασθενείς (88%) με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό επιτεύχθηκε μείωση του ασβεστίου του ορού ≥ 1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Parareg, η μέγιστη συγκέντρωση του cinacalcet στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε περίπου 2 με 6 ώρες.

Βάσει συγκρίσεων μεταξύ μελετών, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του cinacalcet σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει τροφή υπολογίστηκε σε 20-25% περίπου. Η χορήγηση του Parareg με φαγητό είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του cinacalcet κατά 50 – 80% περίπου. Οι αυξήσεις στην συγκέντρωση του cinacalcet στο πλάσμα ήταν παραπλήσιες, ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα του φαγητού σε λιπαρά.

Μετά την απορρόφηση, οι συγκεντρώσεις του cinacalcet μειώνονται με διφασικό τρόπο με αρχική ημιζωή περίπου 6 ώρες και τελική ημιζωή 30 με 40 ώρες. Η σταθερή κατάσταση των επιπέδων του φαρμάκου επιτυγχάνεται εντός 7 ημερών με ελάχιστη συσσώρευση. Η AUC και η C_{ma} του cinacalcet αυξάνονται σχεδόν γραμμικά για δόσεις που κυμαίνονται από 30 – 180mg εφάπαξ ημερησίως. Σε δόσεις μεγαλύτερες από 200mg, η απορρόφηση ήταν κορεσμένη, πιθανώς λόγω ασθενούς διαλυτότητας. Η φαρμακοκινητική του cinacalcet δεν μεταβάλλεται με το χρόνο. Ο όγκος κατανομής

είναι μεγάλος (περίπου 1000 λίτρα), γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή. Το cinacalcet δεσμεύεται σχεδόν κατά 97% στις πρωτεΐνες του πλάσματος και κατανέμεται ελάχιστα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Το cinacalcet μεταβολίζεται από πολλά ένζυμα, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP1A2 (η συνεισφορά του CYP1A2 δεν έχει χαρακτηριστεί κλινικά). Οι κύριοι μεταβολίτες στην κυκλοφορία δεν είναι δραστικοί.

Βάσει *in vitro* δεδομένων, το cinacalcet είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, αλλά, σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται κλινικά, δεν είναι ούτε αναστολέας άλλων CYP ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, και CYP3A4 ούτε επαγωγέας των CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4.

Μετά τη χορήγηση 75 mg ραδιοεπισημασμένης δόσης σε υγιείς εθελοντές, το cinacalcet μεταβολίστηκε ταχέως και εκτεταμένα μέσω οξειδώσεως που ακολουθήθηκε από σύζευξη. Η νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών ήταν η κύρια οδός απομάκρυνσης της ραδιενέργειας. Σχεδόν το 80% της δοσολογίας ανακτήθηκε στα ούρα και το 15% στα κόπρανα.

Ηλικιωμένοι: Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική του cinacalcet οι οποίες να οφείλονται στην ηλικία.

Νεφρική ανεπάρκεια: Το φαρμακοκινητικό προφίλ του cinacalcet σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε αυτούς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση είναι συγκρίσιμο με αυτό υγιών εθελοντών.

Ηπατική ανεπάρκεια: Ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε εμφανώς τη φαρμακοκινητική του cinacalcet. Συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η μέση AUC του cinacalcet ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και περίπου 4 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής του cinacalcet παρατείνεται κατά 33% και 70% σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η δέσμευση του cinacalcet με τις πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από τη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεδομένου ότι οι δόσεις τιτλοποιούνται για τον κάθε ασθενή βάσει παραμέτρων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, δεν απαιτείται επιπλέον προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική βλάβη. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φύλο: Η κάθαρση του cinacalcet μπορεί να είναι μικρότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Δεδομένου ότι η δόση τιτλοποιείται για τον κάθε ασθενή, δεν απαιτείται περαιτέρω προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Παιδιά και έφηβοι: Η φαρμακοκινητική του cinacalcet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών.

Κάπνισμα: Η κάθαρση του cinacalcet είναι υψηλότερη σε καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, πιθανώς λόγω της επαγωγής του μεταβολισμού μέσω CYP1A2. Αν ένας ασθενής σταματήσει ή αρχίσει το κάπνισμα, τα επίπεδα του cinacalcet στο πλάσμα μπορεί να αλλάξουν και να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το cinacalcet δεν ήταν τερατογόνο κατά τη χορήγησή του σε κονίκλους σε δόση 0,4 φορές τη μέγιστη ανθρώπινη δόση για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (180 mg ημερησίως), με βάση την AUC. Η μη τερατογόνος δόση σε επίμυες ήταν 4,4 φορές τη μέγιστη ανθρώπινη δόση για τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, με βάση την AUC. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών κατά την έκθεση σε δόσεις μέχρι τετραπλάσιες της ανθρώπινης δόσης των 180 mg ημερησίως (τα περιθώρια ασφαλείας για τον περιορισμένο πληθυσμό ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε μέγιστη κλινική δόση 360 mg ημερησίως, θα πρέπει να θεωρούνται κατά προσέγγιση τα μισά από αυτά που αναφέρθηκαν ανωτέρω).

Σε εγκύους επίμυες, παρατηρήθηκαν ελαφρές μειώσεις στο σωματικό βάρος και την κατανάλωση τροφής κατά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Μειωμένα βάρη εμβρύων παρατηρήθηκαν σε επίμυες σε δόσεις, με τις οποίες οι μητέρες εμφάνιζαν σοβαρή υπασβεστιαιμία. Το cinacalcet αποδείχθηκε ότι διαπερνά το φράγμα του πλακούντα στους κονίκλους.

Το cinacalcet δεν παρουσίασε καμία γονοτοξική ή καρκινογονική δυνατότητα. Τα περιθώρια ασφαλείας που προέκυψαν από τοξικολογικές μελέτες ήταν μικρά λόγω της περιοριστικής για τη δόση υπασβεστιαιμίας που παρατηρήθηκε στα μοντέλα πειραματοζώων. Καταρράκτης και θολερότητα φακού παρατηρήθηκε στις επαναλαμβανόμενης δόσης μελέτες τοξικότητας και καρκινογένεσης σε τρωκτικά, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε σκύλους ή πιθήκους ή σε κλινικές μελέτες, όπου παρακολουθούνταν ο σχηματισμός καταρράκτη. Καταρράκτης είναι γνωστό ότι εμφανίζεται στα τρωκτικά ως αποτέλεσμα της υπασβεστιαιμίας.

Σε μελέτες in vitro, οι τιμές IC₅₀ για τον μεταφορέα της σεροτονίνης και τους K_{ATP} διαύλους βρέθηκαν να είναι 7πλάσιες και 12πλάσιες, αντίστοιχα, σε σχέση με την EC₅₀ για τον υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου που επιτεύχθηκε κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη, ωστόσο η δυνατότητα δράσης του cinacalcet επί αυτών των δευτερευόντων στόχων δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας Δισκίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη
Κροσποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Επικάλυψη Δισκίου

Κηρός καρναούβης

Opadry II green:

(Μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριακετίνη (glycerol triacetate), FD&C Blue (E132), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου(E172)

Opadry clear:

(Υπρομελλόζη, πολυαιθυλοαινογλυκόλη)

Opacode Black printing ink:

(Κόμμεα λάκκας (shellac), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Αντενδείξεις

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Blister: 4 χρόνια

Φιάλη: 4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister από Aclar/PVC/PVAc/ αλουμίνιο, που περιέχει 14 δισκία. Συσκευασίες του 1 blister (14 δισκία), των 2 blisters (28 δισκία), των 6 blisters (84 δισκία) ανά χάρτινο κουτί.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αφυγραντική κάψουλα και πολυεστερικό σπείρωμα, και πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με φύλλο σφραγίσματος, συσκευασμένος σε χάρτινο κουτί. Κάθε φιάλη περιέχει 30 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Οκτώβρης 2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως αυτό περιγράφεται 3 που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας, υπάρχει και λειτουργεί πριν την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο ΚΑΚ δεσμεύεται να πραγματοποιήσει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που καθορίζονται λεπτομερώς στο Πρόγραμμα Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση 9 Νοεμβρίου 2007 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου, που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας και σε επακόλουθες επικαιροποιήσεις του Σχεδίου που εγκρίθηκαν από την CHMP.

Το επικαιροποιημένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου θα πρέπει σύμφωνα με την οδηγία της CHMP σχετικά με τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, να υποβάλλεται ταυτόχρονα με την επόμενη Περιοδική Έκθεση για την Ασφάλεια (PSUR).

Επιπρόσθετα θα πρέπει να υποβάλλεται ένα επικαιροποιημένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου:

- όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που θα μπορούσαν να έχουν επιπτώσεις στις τρέχουσες Προδιαγραφές Ασφαλείας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή σε δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- εντός 60 ημερών από ένα σημαντικό κύριο σημείο που επιτυγχάνεται (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- κατά παράκληση του EMEA.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 30 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία
84 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΛΑΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/001 - συσκευασία των 14 δισκίων
EU/1/04/293/002 - συσκευασία των 28 δισκίων
EU/1/04/293/003 - συσκευασία των 84 δισκίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 30 mg δισκία
Cinacalcet

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Dompé Biotec S.p.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Medicinal product no longer authorised

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 30 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 30 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 60 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία,
84 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΛΑΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/005- συσκευασία των 14 δισκίων
EU/1/04/293/006 - συσκευασία των 28 δισκίων
EU/1/04/293/007 - συσκευασία των 84 δισκίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 60 mg δισκία
Cinacalcet

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Dompé Biotec S.p.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Medicinal product no longer authorised

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 60 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 60 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 90 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 90 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία
84 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΛΑΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/009- συσκευασία των 14 δισκίων
EU/1/04/293/010 - συσκευασία των 28 δισκίων
EU/1/04/293/011 - συσκευασία των 84 δισκίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 90 mg δισκία
Cinacalcet

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Dompé Biotec S.p.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Medicinal product no longer authorised

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 90 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 90 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Parareg 90 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο
Cinacalcet

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 90 mg cinacalcet (ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη μονοϋδρική

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/293/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Medicinal product no longer authorised

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Parareg 30 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
Parareg 60 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
Parareg 90 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
Cinacalcet

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το Parareg και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Parareg
- 3 Πώς να χρησιμοποιήσετε το Parareg
- 4 Πιθανές παρενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Parareg
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ PARAREG ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Parareg λειτουργεί ελέγχοντας τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH), του ασβεστίου και του φωσφόρου στο σώμα σας. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία προβλημάτων με όργανα που ονομάζονται παραθυρεοειδείς αδένες. Οι παραθυρεοειδείς είναι τέσσερις μικροί αδένες στον τράχηλο, κοντά στον θυρεοειδή αδένα, οι οποίοι παράγουν παραθορμόνη (PTH).

Το Parareg χρησιμοποιείται:

- για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς με νεφρική νόσο υπό αιμοκάθαρση.
- για τη μείωση των υψηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (υπερασβεστηαιμία) σε ασθενείς με καρκίνο παραθυρεοειδούς
- για τη μείωση των υψηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (υπερασβεστηαιμία) σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οι οποίοι εξακολουθούν να έχουν υψηλά επίπεδα ασβεστίου μετά την αφαίρεση του παραθυρεοειδούς αδένου ή όταν η αφαίρεση του αδένου δεν είναι δυνατή.

Στον πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό παράγεται πάρα πολλή παραθορμόνη από τους παραθυρεοειδείς. Αυτό μπορεί να προκαλέσει απώλεια ασβεστίου από τα οστά, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε οστικό πόνο και κατάγματα, προβλήματα με το αίμα και τα αγγεία της καρδιάς, πέτρες στα νεφρά, ψυχική ασθένεια και κόμα.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PARAREG

Μην χρησιμοποιήσετε το Parareg:

- ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το Parareg σε περίπτωση **αλλεργίας** (υπερευαισθησίας) στο cinacalcet ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Parareg.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Parareg

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Parareg ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ

- **επιληπτικές κρίσεις** (κρίσεις ή σπασμούς). Ο κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων είναι μεγαλύτερος αν είχατε επιληπτικές κρίσεις στο παρελθόν
- **ηπατικά προβλήματα**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Parareg, ενημερώστε το γιατρό σας:

- αν αρχίσετε ή διακόψετε το κάπνισμα, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Parareg.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε τα παρακάτω φάρμακα.

Αυτά μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Parareg:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **δερματικών και μυκητιασικών λοιμώξεων** (κετοконаζόλη, ιντραконаζόλη, βορικοναζόλη)
- αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **βακτηριακών λοιμώξεων** (τελιθρομυκίνη, ριφαμικίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **HIV** λοίμωξης και AIDS (ριτοναβίρη)

Το Parareg ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν τα ακόλουθα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης** (αμιτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη, νορτριπτυλίνη, χλωμιπραμίνη και φλουβοξαμίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **μεταβολών στον καρδιακό ρυθμό** (φλεκαϊνίδη και προπαφαινόνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της **υψηλής πίεσης του αίματος** (μετοπρολόλη χορηγούμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια)
- αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **βακτηριακών λοιμώξεων** (σιπροφλοξασίνη)

Λήψη του Parareg με τροφές και ποτά

Το Parareg θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί ή λίγο μετά από το φαγητό

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώνετε πάντοτε το γιατρό σας εάν είστε ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Το Parareg δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να τροποποιήσει τη θεραπεία σας, καθώς το Parareg ενδεχομένως να βλάψει το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό αν το Parareg απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας αν θα πρέπει να διακόψετε είτε το θηλασμό είτε την αγωγή με Parareg.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Parareg δεν θα πρέπει να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανών. Ωστόσο, συνιστάται να περιμένετε και να δείτε πώς αισθάνεστε μετά τη λήψη του Parareg και πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

Εάν έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα

Αν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PARAREG

Παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν πρέπει να χρησιμοποιούν το Parareg.

Χρησιμοποιείτε πάντοτε το Parareg αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τη δόση του Parareg που πρέπει να λαμβάνετε.

Το Parareg πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, μαζί ή λίγο μετά το φαγητό. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα και δεν πρέπει να κόβονται στη μέση.

Ο γιατρός σας θα λαμβάνει δείγματα αίματος τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί την πρόοδό σας και θα προσαρμόζει τη δόση σας εφόσον απαιτείται.

Αν λαμβάνετε αγωγή για δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

Η συνήθης δόση έναρξης του Parareg είναι 30 mg (ένα δισκίο) εφάπαξ ημερησίως.

Αν λαμβάνετε αγωγή για καρκίνωμα παραθυρεοειδούς ή πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

Η συνήθης δόση έναρξης του Parareg είναι 30 mg (ένα δισκίο) δύο φορές ημερησίως.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Parareg από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον/την γιατρό σας εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Parareg από την κανονική.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Parareg

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση του Parareg, θα πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας κανονικά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Parareg μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (παρατηρούνται σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους που παίρνουν Parareg):

- ναυτία και έμετος. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είναι συνήθως αρκετά ήπιες και δεν είναι μεγάλης διάρκειας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (παρατηρούνται σε περισσότερους από 1 στους 100 ανθρώπους που παίρνουν Parareg):

- ζάλη
- αιμωδία ή αίσθηση μούδιασματος (παραίσθησία)
- απώλεια της όρεξης (ανορεξία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- αδυναμία (εξασθένιση)
- εξάνθημα
- μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (παρατηρούνται σε περισσότερους από 1 στους 1.000 ανθρώπους που παίρνουν Parareg):

- επιληπτικές κρίσεις
- δυσκολία στην πέψη (δυσπεψία)
- διάρροια
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Αν αρχίσετε να έχετε αιμωδία ή μούδιασμα γύρω από το στόμα, μυϊκούς πόνους ή κράμπες και επιληπτικές κρίσεις **θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας**. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ότι τα επίπεδα του ασβεστίου σας είναι πολύ χαμηλά (υποασβεστιαιμία).

Μετά τη λήψη Parareg ένας πολύ μικρός αριθμός ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίασε επιδείνωση της κατάστασής του. Επίσης, παρατηρήθηκε χαμηλή πίεση αίματος (υπόταση) σε έναν πολύ μικρό αριθμό αυτών των ασθενών. Καθώς έχουν παρατηρηθεί πάρα πολύ λίγα περιστατικά, δεν είναι γνωστό εάν οφείλονται στο Parareg ή όχι.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ PARAREG

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε το Parareg μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στο blister. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται. (ή) Να μη χρησιμοποιείτε το Parareg μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στη φιάλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Parareg

Η δραστική ουσία είναι το cinacalcet. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg, 60 mg ή 90 mg cinacalcet (ως hydrochloride).

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
- Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
- Ποβιδόνη
- Κροσποβιδόνη
- Στεατικό μαγνήσιο
- Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Τα δισκία είναι επικαλυμμένα με:

- Κηρό καρναούβης
- Opadry green (περιέχει μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριακετίνη (glycerol triacetate), FD&C Blue (E132), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172))
- Opadry clear (περιέχει υπρομελλόζη, πολυαιθυλαινογλυκόλη)

Το μελάνι της εκτύπωσης περιέχει: κόμμεα λάκκας (shellac), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

Εμφάνιση του Parareg και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Parareg είναι ανοικτού πράσινου χρώματος δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Είναι οβάλ σχήματος και φέρουν στην μία πλευρά την επισήμανση “30”, “60” ή “90” και “Amgen” στην άλλη.

Το Parareg διατίθεται σε blisters των 30 mg, 60 mg ή 90 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Κάθε συσκευασία blister περιέχει 14, 28 ή 84 δισκία ανά κουτί.

Το Parareg διατίθεται σε φιάλες των 30 mg, 60 mg ή 90 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, μέσα σε χάρτινο κουτί. Κάθε φιάλη περιέχει 30 δισκία.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Το παρόν φυλλάδιο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομέρη πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>