

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 30 mg филмирани таблетки
Mimpara 60 mg филмирани таблетки
Mimpara 90 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Mimpara 30 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg синакалцет (cinacalcet) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 2,74 mg лактоза.

Mimpara 60 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 60 mg синакалцет (cinacalcet) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 5,47 mg лактоза.

Mimpara 90 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 90 mg синакалцет (cinacalcet) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 8,21 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Mimpara 30 mg филмирани таблетки

Светлозелена, овална (с дължина около 9,7 mm и ширина 6,0 mm), филмирана таблетка, маркирана от едната страна с “AMG” и “30” от другата.

Mimpara 60 mg филмирани таблетки

Светлозелена, овална (с дължина около 12,2 mm и ширина 7,6 mm), филмирана таблетка, маркирана от едната страна с “AMG” и “60” от другата.

Mimpara 90 mg филмирани таблетки

Светлозелена, овална (с дължина около 13,9 mm и ширина 8,7 mm), филмирана таблетка, маркирана от едната страна с “AMG” и “90” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) на поддържаща диализна терапия.

Педиатрична популация

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при деца на възраст на и над 3 години с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) на поддържаща диализна терапия, при които вторичният ХПТ не се контролира достатъчно добре със стандартна терапия (вж. точка 4.4).

Когато е подходящо, Мимрага може да се използва като част от терапевтична схема, включваща фосфат-свързващи вещества и/или витамин D стероли (вж. точка 5.1).

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни

Намаляване на хиперкалциемията при възрастни пациенти с:

- паратиреоиден карцином;
- първичен ХПТ, при който би била показана паратиреоидектомия на базата на серумните нива на калций (както е определено в съответните указания за лечение), но при който паратиреоидектомията не е клинично подходяща или е противопоказана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

Препоръчителната начална доза за възрастни е 30 mg веднъж дневно. Мимрага трябва да се титрира на всеки 2 до 4 седмици до максимална доза 180 mg веднъж дневно, за да се постигне таргетна стойност на паратиреоидния хормон (ПТХ) при пациенти на диализа между 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) при интактен ПТХ (иПТХ) анализ. Нивата на ПТХ трябва да се определят най-малко 12 часа след приемане на дозата Мимрага. Трябва да се прави справка със съвременните терапевтични ръководства.

ПТХ трябва да се измерва 1 до 4 седмици след започване или коригиране на дозата на Мимрага. ПТХ трябва да се следи приблизително на всеки 1-3 месеца по време на поддържащия период. За измерване нивата на ПТХ може да се използва или интактният ПТХ (иПТХ) или биоинтактният ПТХ (биПТХ); лечението с Мимрага не повлиява връзката между иПТХ и биПТХ.

Коригиране на дозата на базата на серумните нива на калций

Коригираният серумен калций трябва да се измерва и проследява, и трябва да бъде на или над долната граница на нормата преди приложение на първата доза Мимрага (вж. точка 4.4). Нормалните граници на калция може да се различават в зависимост от методите, използвани от местната лаборатория.

По време на титрирането на дозата е необходимо серумните нива на калция да се проследяват често, в продължение на 1 седмица от началото или от коригирането на дозата на Mimpara. След като се установи поддържащата доза, е необходимо приблизително ежемесечно измерване на серумния калций. В случай, че нивата на коригирания серумен калций спаднат под 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и/или се появят симптоми на хипокалциемия, се препоръчва следното поведение:

Ниво на коригирания серумен калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), или при наличие на клинични симптоми на хипокалциемия	За повишаване на серумния калций според клиничната преценка може да се използват калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, витамин D стероли и/или коригиране на калциевите концентрации в диализния разтвор.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия, въпреки опитите за повишаване на серумния калций	Намаляване или отлагане на дозата на Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия и невъзможност да се увеличи дозата на витамин D	Отлагане на приложението на Mimpara, докато нивата на серумния калций достигнат 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) и/или симптомите на хипокалциемия изчезнат. Лечението трябва да се започне отново, като се използва следващата най-ниска доза на Mimpara.

Педиатрична популация

Коригираният серумен калций трябва да бъде на горната граница, или над определения за възрастта референтен интервал преди приложение на първата доза на Mimpara и трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.4). Нормалните граници на калция може да се различават в зависимост от методите, използвани от местната лаборатория и възрастта на детето/пациента.

Препоръчителната начална доза при деца на възраст ≥ 3 години до < 18 години е ≤ 0,20 mg/kg веднъж дневно, на базата на сухото тегло на пациента (вж. таблица 1).

Дозата може да се повиши, за да се постигнат желаните целеви граници на иПТХ. Дозата трябва да се увеличава последователно чрез наличните дозови нива (вж. таблица 1), не по-често от на всеки 4 седмици. Дозата може да се увеличи до максимална доза 2,5 mg/kg/ден, без да се надвишава общата дневна доза 180 mg.

Таблица 1. Дневна доза на Mimpara при педиатрични пациенти

Сухо тегло на пациента (kg)	Начална доза (mg)	Налични последователни дозови нива (mg)
10 до < 12,5	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 и 15
≥ 12,5 до < 25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15, и 30
≥ 25 до < 36	5	5, 10, 15, 30, и 60
≥ 36 до < 50		5, 10, 15, 30, 60, и 90
≥ 50 до < 75	10	10, 15, 30, 60, 90, и 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120, и 180

Коригиране на дозата на базата на нивата на ПТХ

Нивата на ПТХ трябва да се измерят най-малко 12 часа след прилагането на Mimpara, а иПТХ трябва да се измери 1 до 4 седмици след започване или коригиране на дозата на Mimpara.

Дозата трябва да се коригира на базата на иПТХ, както е посочено по-долу:

- Ако иПТХ е < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) и \geq 100 pg/ml (10,6 pmol/l), дозата на Мимпрага трябва да се намали до най-близката по-ниска доза.
- Ако иПТХ е < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), лечението с Мимпрага трябва да се спре, приложението на Мимпрага трябва да се започне отново с най-близката по-ниска доза, когато иПТХ е > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Ако лечението с Мимпрага е прекратено за повече от 14 дни, трябва да се започне отново с препоръчителната начална доза.

Коригиране на дозата на базата на серумните нива на калций

Серумният калций трябва да се измерва в продължение на 1 седмица след започване или коригиране на дозата на Мимпрага.

След като се установи поддържащата доза, се препоръчва ежеседмично измерване на серумния калций. Нивата на серумния калций при педиатрични пациенти трябва да се поддържат в нормалните граници. Ако нивата на серумния калций спаднат под нормалните граници, или се появят симптоми на хипокалциемия, трябва да се предприемат подходящи стъпки за коригиране на дозата, както е показано в таблица 2 по-долу:

Таблица 2. Коригиране на дозата при педиатрични пациенти на възраст \geq 3 до < 18 години

Ниво на коригирания серумен калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки за дозиране
Коригираният серумен калций е на или под определената за възрастта долна граница на нормата <u>или</u> ако се появят симптоми на хипокалциемия, независимо от нивото на калция.	Да се спре лечението с Мимпрага.* Да се приложат калциеви добавки, калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества и/или витамин D стероли, в зависимост от клиничните показания.
Коригираният общ серумен калций е над определената за възрастта долна граница на нормата, <u>и</u> Симптомите на хипокалциемия са изчезнали.	Приложението се започва отново с най-близката по-ниска доза. Ако лечението с Мимпрага е прекратено за повече от 14 дни, трябва да се започне отново в препоръчителната начална доза. Ако пациентът е получавал най-ниската доза (1 mg/ден) преди прекратяването, трябва да се започне отново в същата доза (1 mg/ден).

*Ако дозата е спряна, коригирания серумен калций трябва да бъде измерен в рамките на 5 до 7 дни

Безопасността и ефикасността на Мимпрага при деца на възраст под 3 години за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм не са установени. Има недостатъчно данни.

Преминаване от етелкалцетид на Мимпрага

Преминаването от етелкалцетид на Мимпрага и подходящият период на изчистване не са проучени при пациенти. При пациенти, които са прекратили етелкалцетид, Мимпрага не трябва да се започва, докато не са завършени поне три последователни хемодиализни сесии, като по това време трябва да бъде измерен серумния калций. Уверете се, че нивата на серумния калций са в рамките на нормалните стойности, преди започване на Мимпрага (вж. точки 4.4 и 4.8).

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

За възрастни препоръчителната начална доза на Мимпрага е 30 mg два пъти дневно. Дозата на Мимпрага трябва да се титрира на всеки 2 до 4 седмици чрез последващи дози от 30 mg два пъти дневно, 60 mg два пъти дневно, 90 mg два пъти дневно и 90 mg три или четири пъти дневно,

когато е необходимо да се намали серумната калциева концентрация до или под горната граница на нормата. Максималната доза, използвана в клинични изпитвания е 90 mg четири пъти дневно.

Серумният калций трябва да се измерва в продължение на 1 седмица след началото или след коригиране на дозата на Mimpara. След като бъдат установени поддържащите дозови нива, серумният калций трябва да се измерва на всеки 2 до 3 месеца. След титриране до максималната доза на Mimpara, серумният калций трябва да се проследява периодично; ако не се поддържа клинично значимо намаляване на серумния калций, трябва да се обсъди прекратяване на терапията с Mimpara (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Mimpara при деца за лечение на паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм не са установени. Липсват данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на началната доза. Mimpara трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане и лечението трябва да се наблюдава стриктно по време на титриране на дозата и продължителна терапия (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат цели и не трябва да се дъвчат, разтрошават или делят.

Препоръчва се Mimpara да се приема с храна или скоро след хранене, тъй като проучванията са показали, че бионаличността на синакалцет се повишава, когато се приема с храна (вж. точка 5.2).

Mimpara се предлага и като гранули за педиатрична употреба. Децата, които се нуждаят от дози, по-малки от 30 mg, или които не могат да гълтат таблетки, трябва да получават Mimpara гранули.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Хипокалциемия (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Серумен калций

Има съобщения за животозастрашаващи събития и събития с летален изход, свързани с хипокалциемия, при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с Mimpara. Проявите на хипокалциемия може да включват парестезии, миалгия, крампи, тетания и конвулсии. Намаляването на серумния калций може също да удължи QT интервала, което може да доведе до камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия. Съобщени са случаи на удължаване на QT интервала и камерна аритмия при пациенти, лекувани със синакалцет (вж. точка 4.8). Препоръчва се повишено внимание при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT интервала, като пациенти с доказан вроден синдром на удължен QT интервал или пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала.

Тъй като синакалцет намалява серумния калций, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за появата на хипокалциемия (вж. точка 4.2). Серумният калций трябва да се измерва в рамките на 1 седмица след започване или коригиране на дозата на Mimpara.

Възрастни

Лечение с Mimpara не трябва да се започва при пациенти със серумнен калций (коригиран по отношение на албумина) под долната граница на нормата.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, които получават Mimpara, приблизително 30% от пациентите са имали най-малко една стойност на серумния калций по-ниска от 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Педиатрична популация

Mimpara трябва да се започва само за лечение на вторичен ХПТ при деца на възраст ≥ 3 години с ESRD на поддържаща диализна терапия, при които вторичният ХПТ не се контролира достатъчно добре със стандартна терапия, където серумният калций е на горната граница или над определения за възрастта референтен интервал.

По време на терапията със синакалцет се препоръчва внимателно проследяване на нивата на серумния калций (вж. точка 4.2) и спазване на лечението от страна на пациента. Синакалцет не трябва да се започва или дозата да се повишава, ако се подозира неспазване на лечението от страна на пациента.

Преди започване на лечение със синакалцет и по време на лечението, трябва да се обмислят рисковете и ползите от лечението и способността на пациента да спазва препоръките за наблюдение и овладяване на риска от хипокалциемия.

Педиатричните пациенти и/или грижещите се за тях трябва да бъдат информирани за симптомите на хипокалциемия и за важността на спазването на указанията относно проследяване на серумния калций и дозировка и начин на приложение.

Пациенти с ХБН, които не са на диализа

Синакалцет не е показан при пациенти с ХБН, които не са на диализа. Проучванията са показали, че възрастни пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет, са с повишен риск от хипокалциемия (серумни нива на калций $< 8,4$ mg/dl [$2,1$ mmol/l]), в сравнение с пациенти с ХБН на диализа, лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниски изходни калциеви нива и/или наличие на остатъчна бъбречна функция.

Гърчове

Има съобщения за гърчове при пациенти, лекувани с Mimpara (вж. точка 4.8). Гърчовият праг се понижава при значимо намаляване на серумните калциеви нива. Поради това, нивата на серумния калций трябва да се проследяват внимателно при пациенти, приемащи Mimpara, особено при пациенти с анамнеза за гърчове.

Хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност

Съобщени са случаи на хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти с нарушена сърдечна функция, при които причинно-следствена връзка със синакалцет не може да бъде напълно изключена и вероятно се медира от намаляване на серумните нива на калций (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Mimpara трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат други лекарствени продукти, за които е известно че понижават серумния калций. Серумният калций трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.5).

Пациентите, които приемат Мимпрага не трябва да получават етелкалцетид. Едновременното приложение може да доведе до тежка хипокалциемия.

Общи

Може да се развие костно заболяване, свързано с адинамия, ако нивата на ПТХ са хронично намалени приблизително 1,5 пъти под горната граница на нормата при иПТХ анализ. Ако при пациенти, лекувани с Мимпрага, нивата на ПТХ намалееят под препоръчителните таргетни граници, дозата на Мимпрага и/или на витамин D стероли трябва да се намали или терапията да се прекъсне.

Нива на тестостерон

Нивата на тестостерон са често под нормалната граница при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. В клинично проучване при възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), които са на диализа, свободните нива на тестостерон намаляват с медиана от 31,3% при пациенти, лекувани с Мимпрага и с 16,3% при пациентите, лекувани с плацебо след 6-месечно лечение. Откритото продължение на това проучване не показва по-нататъшно намаляване на концентрациите на свободния и общ тестостерон за период от 3 години при пациенти, лекувани с Мимпрага. Клиничното значение на намаляването на серумния тестостерон не е известно.

Чернодробно увреждане

Поради възможността плазмените нива на синакалцет да бъдат повишени 2 до 4 пъти при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh класификация), Мимпрага трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти и терапията трябва да се следи стриктно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Лактоза

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, за които е известно че понижават серумния калций

Едновременното приложение на други лекарствени продукти, за които е известно, че понижават серумния калций и Мимпрага може да доведе до повишен риск от хипокалциемия (вж. точка 4.4). Пациентите, които приемат Мимпрага не трябва да получават етелкалцетид (вж. точка 4.4).

Ефект на други лекарствени продукти върху синакалцет

Синакалцет се метаболизира частично от ензима CYP3A4. Едновременното приложение на кетоконазол 200 mg два пъти дневно, силен инхибитор на CYP3A4, причинява приблизително 2-кратно повишаване на нивата на синакалцет. Може да се наложи коригиране на дозата на Мимпрага, ако пациент, получаващ Мимпрага започне или прекрати терапия със силен инхибитор (напр. кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктор (напр. рифампицин) на този ензим.

Данните *in vitro* показват, че синакалцет се метаболизира частично от CYP1A2. Тютюнопушенето индуцира CYP1A2; установено е, че клирънсът на синакалцет е 36-38% по-висок при пушачи, отколкото при непущачи. Ефектът на CYP1A2 инхибиторите (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин) върху плазмените нива на синакалцет не е проучван. Може да

се наложи коригиране на дозата, ако пациентът започне или спре пушенето, или когато се започне или спре съпътстваща терапия със силни инхибитори на CYP1A2.

Калциев карбонат

Едновременното приложение на калциев карбонат (единична доза от 1 500 mg) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Севеламер

Едновременното приложение на севеламер (2 400 mg трикратен прием) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Пантопразол

Едновременното приложение на пантопразол (80 mg веднъж дневно) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Ефект на синакалцет върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани от ензима P450 2D6 (CYP2D6): Синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6. Може да се изисква коригиране на дозата на едновременно прилагани лекарствени продукти, когато Мипрага се прилага с индивидуално титрирани вещества с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин).

Дезипрамин: Едновременното приложение на 90 mg синакалцет веднъж дневно с 50 mg дезипрамин, трициклически антидепресант, метаболизиращ се основно от CYP2D6, значително повишава експозицията на дезипрамин 3,6 пъти (90% CI 3,0, 4,4) при CYP2D6 екстензивни метаболитори.

Декстрометорфан: Многократното приложение на дози от 50 mg синакалцет повишава AUC на 30 mg декстрометорфан (метаболизиран предимно от CYP2D6) 11 пъти при бързи метаболитори на CYP2D6.

Варфарин: Многократните перорални дози на синакалцет не повлияват фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин (измерени чрез протромбиново време и кръвосъсирващ фактор VII).

Липсата на ефект на синакалцет върху фармакокинетиката на R- и S-варфарин и липсата на аутоиндукция при многократно приложение при пациенти показва, че синакалцет не е индуктор на CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 при хора.

Мидазолам: Едновременното приложение на синакалцет (90 mg) с перорално приложен мидазолам (2 mg), субстрат на CYP3A4 и CYP3A5, не повлиява фармакокинетиката на мидазолам. Тези данни предполагат, че синакалцет няма да повлияе фармакокинетиката на тези лекарствени класове, които се метаболизират чрез CYP3A4 и CYP3A5, като определени имunosупресори, включително циклоспорин и такролимус.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за употребата на синакалцет при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана ембрионална/фетална токсичност при проучванията при бременни плъхове и зайци, с изключение на намалено телесно тегло на фетуса при плъхове в дози, свързани с токсичност при майката (вж. точка 5.3). Мипрага трябва да се прилага по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали синакалцет се екскретира в кърмата. Синакалцет се екскретира в млякото на пълхове в период на лактация във високо съотношение мляко/плазма. След внимателна оценка на съотношението полза/риск, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или лечението с Мипрага.

Фертилитет

Няма клинични данни относно ефекта на синакалцет върху фертилитета. В проучванията при животни не са установени ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мипрага може да повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като се съобщава за замаяност и гърчове при пациенти, приемащи този лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Вторичен хиперпаратиреоидизъм, паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

Въз основа на наличните данни от пациенти, получаващи синакалцет в плацебо-контролирани проучвания и проучвания с едно рамо, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са гадене и повръщане. Гаденето и повръщането са леки до умерени по тежест и с преходен характер при повечето от пациентите. Прекъсването на терапията в резултат на нежелани лекарствени реакции, е главно поради гадене и повръщане.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, считани най-малко за възможно свързани с терапията със синакалцет при плацебо-контролирани проучвания и проучвания с едно рамо въз основа на оценка на доказателствата за причинно-следствена връзка, са изброени по-долу като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Чести*	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия Намален апетит
Нарушения на нервната система	Чести	Гърчове [†] Замаяност Парестезии Главоболие

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота*	Влошаване на сърдечната недостатъчност [†] Удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия [†]
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища Диспнея Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Повръщане
	Чести	Диспепсия Диария Коремна болка Болка в горната част на корема Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия Мускулни спазми Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения
Изследвания	Чести	Хипокалциемия [†] Хиперкалиемия Понижени нива на тестостерон [†]

[†] вижте точка 4.4

* вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност

Установени са реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем и уртикария, по време на постмаркетинговата употреба на Mimirra. За честотата на индивидуалните предпочитани термини, включително на ангиоедем и уртикария, от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност

При постмаркетингово проследяване на безопасността има съобщения за случаи на идиосинкразия-хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти с нарушена сърдечна функция, които са лекувани със синакалцет, за честотата на които от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия

По време на постмаркетинговата употреба на Mimirra са установени случаи на удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия, за честотата на които от наличните данни не може да бъде направена оценка (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на Мимрага за лечение на вторичен ХПТ при педиатрични пациенти с ESRD на диализа е оценена в две рандомизирани контролирани проучвания и едно проучване с едно рамо (вж. точка 5.1). От всички педиатрични участници, с експозиция на синакалцет в клинични изпитвания, общо 19 участници (24,1%; 64,5 на 100 пациентогодини) са имали поне едно нежелано събитие на хипокалциемия. Съобщен е летален изход в педиатрично клинично изпитване при пациент с тежка хипокалциемия (вж. точка 4.4).

Мимрага трябва да се използва при педиатрични пациенти само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Дози, титрирани до 300 mg веднъж дневно са прилагани при възрастни пациенти на диализа, без поява на нежелан резултат. Дневна доза 3,9 mg/kg е предписана на педиатричен пациент на диализа в едно клинично изпитване, с последваща лека стомашна болка, гадене и повръщане.

Предозирането на Мимрага може да доведе до хипокалциемия. В случай на предозиране, пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипокалциемия, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Тъй като синакалцет се свързва във висока степен с плазмените протеини, хемодиализата не е ефективна за лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциева хомеостаза, антипаратиреонидни средства, АТС код: N05BX01

Механизъм на действие

Калций-сетивният рецептор по повърхността на главните клетки на паращитовидната жлеза е основен регулатор на секрецията на ПТХ. Синакалцет е калций-миметично средство, което директно намалява нивата на ПТХ чрез повишаване на чувствителността на калций-сетивния рецептор към извънклетъчния калций. Намаляването на ПТХ се свързва с едновременно намаляване на серумните нива на калций.

Намаляването на нивата на ПТХ корелира с концентрацията на синакалцет.

След достигане на стационарно състояние, серумните концентрации на калций остават постоянни през целия дозов интервал.

Вторичен хиперпаратиреонизъм

Възрастни

Проведени са три, шестмесечни двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) на диализа (n = 1 136) с

неконтролиран вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ). Демографските и изходните характеристики са представителни за популацията пациенти на диализа с вторичен ХПТ. Средните изходни иПТХ концентрации при трите проучвания са 733 и 683 pg/ml (77,8 и 72,4 pmol/l) съответно за синакалцет и плацебо групите. 66% от пациентите са получавали витамин D стероли при включване в проучването и > 90% са получавали фосфат-свързващи вещества. Значимо намаляване на иПТХ, серумните калциево-фосфорни продукти (Ca x P), калция и фосфора е установено при пациентите, лекувани със синакалцет, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти, получаващи стандартни грижи и резултатите се запазват при трите проучвания. При всяко от проучванията, първичната крайна точка (процент от пациентите с иПТХ \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) е постигната при 41%, 46% и 35% от пациентите, получаващи синакалцет, в сравнение с 4%, 7% и 6% от пациентите, получаващи плацебо. Приблизително 60% от пациентите, получаващи синакалцет, достигат \geq 30% намаляване на нивата на иПТХ и този ефект се запазва при целия спектър от изходни нива на иПТХ. Средното намаляване на серумния Ca x P, калций и фосфор е съответно 14%, 7% и 8%.

Намаляването на иПТХ и Ca x P се поддържа до 12 месеца от лечението. Синакалцет намалява нивата на иПТХ и Ca x P, калций и фосфор, независимо от изходните нива на иПТХ или Ca x P, вида на диализата (PD спрямо HD), продължителността на диализата и дали се прилагат или не витамин D стероли.

Намаляването на ПТХ се свързва с незначително намаляване на маркерите на костния метаболизъм (костно-специфична алкална фосфатаза, N-телопептид, костен обмен и костна фиброза). При post-hoc анализи на сборни данни от 6 и 12 месечни клинични проучвания, оценката по Kaplan-Meier за костна фрактура и паратиреоидектомия е по-ниска при групата на синакалцет, в сравнение с контролната група.

Проучвания при пациенти с ХБН и вторичен ХПТ без диализа показват, че синакалцет намалява нивата на ПТХ в същата степен, както и при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и вторичен ХПТ, които са на диализа. Въпреки това, ефикасността, безопасността, оптималните дози и целите на лечение не са установени при лечение на пациенти с преддиализна бъбречна недостатъчност. Тези проучвания показват, че пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет, са изложени на повишен риск от хипокалциемия, в сравнение с пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа и са лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниските изходни калциеви нива и/или наличието на остатъчна бъбречна функция.

EVOLVE (Оценка на лечението със синакалцет хидрохлорид за намаляване на сърдечно-съдовите събития - Evaluation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) е рандомизирано, двойносляпо, клинично проучване, оценяващо синакалцет спрямо плацебо за намаляване на риска от обща смъртност и сърдечно-съдови събития при 3 883 пациенти с вторичен ХПТ и ХБН, които получават диализа. Проучването не отговаря на основната си цел да покаже намаляване на риска от обща смъртност или сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт, хоспитализация за нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност или периферно съдово събитие (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). След коригиране за изходни характеристики при вторичен анализ, коефициентът на риска (HR) за първичната съставна крайна точка е 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на синакалцет за лечение на вторичен ХПТ при педиатрични пациенти с ESRD на диализа е оценена в две рандомизирани контролирани проучвания и едно проучване с едно рамо.

Проучване 1 е двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, при което 43 пациенти на възраст от 6 до < 18 години са рандомизирани да получават синакалцет (n = 22) или плацебо (n = 21). Проучването се състои от 24-седмичен период на титриране на дозата, последван от 6-седмична фаза на оценка на ефикасността (efficacy assessment phase, EAP) и 30-седмично открито продължение. Средната възраст на изходно ниво е 13 (границы от 6 до 18) години.

По-голямата част от пациентите (91%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво. Средните (SD) концентрации на иПТХ на изходно ниво са 757,1 (440,1) pg/ml за групата на синакалцет и 795,8 (537,9) pg/ml за групата на плацебо. Средните (SD) концентрации на коригирания общ серумен калций на изходно ниво са 9,9 (0,5) mg/dl за групата на синакалцет и 9,9 (0,6) mg/dl за групата на плацебо. Средната максимална дневна доза на синакалцет е 1,0 mg/kg/ден.

Процентът на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка (понижение $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на ЕАР; седмици 25 до 30) е 55% в групата на синакалцет и 19,0% в групата на плацебо ($p = 0,02$). Средните нива на серумния калций по време на ЕАР са в рамките на нормалните граници за групата на лечение със синакалцет. Това проучване е прекратено по-рано поради летален изход с тежка хипокалциемия в групата на синакалцет (вж. точка 4.8).

Проучване 2 е открито проучване, при което 55 пациенти на възраст от 6 до < 18 години (средно 13 години) са рандомизирани да получават синакалцет в допълнение към стандартното лечение (SOC, $n = 27$) или SOC самостоятелно ($n = 28$). По-голямата част от пациентите (75%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво. Средните (SD) концентрации на иПТХ на изходно ниво са 946 (635) pg/ml за групата на синакалцет + SOC и 1228 (732) pg/ml за групата на SOC. Средните (SD) концентрации на коригирания общ серумен калций на изходно ниво са 9,8 (0,6) mg/dl за групата на синакалцет + SOC и 9,8 (0,6) mg/dl за групата на SOC. 25 пациенти са получили поне една доза синакалцет и средната максимална дневна доза на синакалцет е 0,55 mg/kg/ден. Проучването не е постигнало първичната си крайна точка (понижение $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на фазата на оценка на ефикасността; седмици 17 до 20). Понижение $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на ЕАР е постигнато при 22% от пациентите в групата на синакалцет + SOC и 32% от пациентите в групата на SOC.

Проучване 3 е 26-седмично открито проучване за безопасност с едно рамо при пациенти на възраст от 8 месеца до < 6 години (средна възраст 3 години). Пациентите, получаващи съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно че удължават коригирания QT интервал са изключени от проучването. Средното сухо тегло на изходно ниво е 12 kg. Началната доза на синакалцет е 0,20 mg/kg. По-голямата част от пациентите (89%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво.

Седемнадесет пациенти са получили поне една доза синакалцет, а 11 са завършили най-малко 12 седмици лечение. Нито един от пациентите не е имал коригиран серумен калций < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) за възрастта 2-5 години. Концентрациите на иПТХ спрямо изходното ниво са понижени $\geq 30\%$ при 71% (12 от 17) от пациентите в проучването.

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

В едно проучване, 46 възрастни пациенти (29 с паратиреоиден карцином и 17 с първичен ХПТ и тежка хиперкалциемия, при които паратиреоидектомията е претърпяла неуспех или е противопоказана) са получавали синакалцет до 3 години (средно 328 дни при пациенти с паратиреоиден карцином и средно 347 дни при пациенти с първичен ХПТ). Синакалцет е прилаган в дози, вариращи от 30 mg два пъти дневно до 90 mg четири пъти дневно. Първичната крайна точка на проучването е намаляване на серумния калций ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). При пациенти с паратиреоиден карцином, средните нива на серумния калций намаляват от 14,1 mg/dl до 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l до 3,1 mmol/l), докато при пациенти с първичен ХПТ нивата на серумния калций намаляват от 12,7 mg/dl до 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l до 2,6 mmol/l). При осемнадесет (18) от 29 пациенти (62%) с паратиреоиден карцином и 15 от 17 пациенти (88%) с първичен ХПТ е постигнато намаляване на серумния калций ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

В 28 седмично, плацебо-контролирано проучване са включени 67 възрастни пациенти с първичен ХПТ, които отговарят на критериите за паратиреоидектомия въз основа на коригирания общ серумен калций > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) но $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), но не

са в състояние да се подложат на паратиреоидектомия. Синакалцет е започнат в доза 30 mg два пъти дневно и е титриран до поддържане на концентрацията на коригирания общ серумен калций в нормални граници. Значително по-голям процент от пациентите, лекувани със синакалцет, са достигнали средна концентрация на коригирания общ серумен калций $\leq 10,3 \text{ mg/dl}$ ($2,57 \text{ mmol/l}$) и $\geq 1 \text{ mg/dl}$ ($0,25 \text{ mmol/l}$) намаляване от изходната стойност на средната концентрация на коригирания общ серумен калций, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 75,8% спрямо 0% и 84,8% спрямо 5,9%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на Мипрага, максимална плазмена концентрация на синакалцет се достига приблизително след 2 до 6 часа. Въз основа на сравнение между проучванията е установено, че абсолютната бионаличност на синакалцет при прием на гладно е около 20-25%. Приложението на Мипрага с храна води до увеличаване на бионаличността с приблизително 50-80%. Повишенията на плазмените концентрации на синакалцет са сходни, независимо от съдържанието на мазнини в храната.

При дози над 200 mg, абсорбцията е наситена, вероятно поради лоша разтворимост.

Разпределение

Обемът на разпределение е висок (приблизително 1 000 литра), което показва екстензивно разпределение. Синакалцет се свързва приблизително 97% с плазмените протеини и се разпределя минимално в еритроцитите.

След абсорбция, концентрациите на синакалцет намаляват по бифазен модел с начален полуживот приблизително 6 часа и терминален полуживот 30 до 40 часа. Стационарни нива на синакалцет се достигат за 7 дни с минимално кумулиране. Фармакокинетиката на синакалцет не се променя с времето.

Биотрансформация

Синакалцет се метаболизира чрез много ензими, предимно CYP3A4 и CYP1A2 (участието на CYP1A2 не е определено клинично). Основните циркулиращи метаболити са неактивни.

На базата на *in vitro* данни, синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6, но не е нито инхибитор на други CYP ензими при клинично достигнати концентрации, включително CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, нито индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

След приложение на радиоактивно-маркирана доза от 75 mg на здрави доброволци, синакалцет се метаболизира бързо и екстензивно чрез окисление, последвано от конюгация. Бъбречната екскреция на метаболитите е основният път за елиминиране на радиоактивните маркери. Приблизително 80% от дозата се установява в урината и 15% във фецеса.

Линейност/нелинейност

AUC и C_{max} на синакалцет се повишават приблизително линейно в дозовия диапазон от 30 до 180 mg веднъж дневно.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Скоро след прилагане на дозата, ПТХ започва да намалява до надир, приблизително 2 до 6 часа след дозата, съответстващо на C_{max} на синакалцет. След това, когато нивата на синакалцет

започнат да намаляват, нивата на ПТХ се увеличават до 12 часа след дозата, след което супресията на ПТХ остава приблизително постоянна до края на дозовия интервал веднъж дневно. Нивата на ПТХ при клиничните изпитвания с Mimpara са измервани в края на дозовия интервал.

Старческа възраст: Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на синакалцет, дължащи се на възрастта.

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетичният профил на синакалцет при пациенти с лека, умерена и тежка бъбречна недостатъчност и при тези на хемодиализа или перитонеална диализа е сравним с този при здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност: Лекото чернодробно увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на синакалцет. В сравнение с хора с нормална чернодробна функция, средната AUC на синакалцет е приблизително 2 пъти по-висока при хора с умерено увреждане и приблизително 4 пъти по-висока при пациенти с тежко увреждане. Средният полуживот на синакалцет е удължен с 33% и 70% съответно при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Свързването на синакалцет с протеините не се повлиява от увредената чернодробна функция. При пациенти с чернодробно увреждане не се налага допълнително коригиране на дозата, тъй като дозите се титрират за всеки пациент на базата на параметрите за безопасност и ефикасност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол: Клирънсът на синакалцет може да бъде по-нисък при жените, отколкото при мъжете. Тъй като дозите се титрират за всеки пациент, не се налага допълнително коригиране на дозата на базата на пола.

Педиатрична популация: Фармакокинетиката на синакалцет е проучена при педиатрични пациенти с ESRD на диализа, на възраст от 3 до 17 години. След единични и многократни перорални дози синакалцет веднъж дневно, плазмените концентрации на синакалцет (стойности на C_{max} и AUC след коригиране спрямо дозата и теглото), са подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти.

Извършен е популационен фармакокинетичен анализ за оценка на ефектите на демографските характеристики. Този анализ не показва значимо влияние на възрастта, пола, расата, площта на телесна повърхност и телесното тегло върху фармакокинетиката на синакалцет.

Тютюнопушене: Клирънсът на синакалцет е по-висок при пушачи, отколкото при непушачи, вероятно поради индукция на CYP1A2-медиран метаболизъм. Ако пациентът спре или започне тютюнопушене, плазмените нива на синакалцет може да се променят и може да се наложи коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Синакалцет не е тератогенен при зайци, когато се дава в доза 0,4 пъти над максималната доза при хора за вторичен ХПТ (180 mg дневно), на базата на AUC. Нетератогенната доза при плъхове е 4,4 пъти над максималната доза за вторичен ХПТ на базата на AUC. Няма ефекти върху фертилитета при мъжките или женските при експозиции до 4 пъти над дозата при хора от 180 mg/дневно (границата на безопасност при малка популация от пациенти, получаващи максимална клинична доза от 360 mg/дневно би представлявала половината от посочената по-горе).

При бременни плъхове се наблюдава леко намаляване на телесното тегло и консумацията на храна при най-високата доза. Намалено фетално тегло се наблюдава при плъхове в дози, при които майката е имала тежка хипокалциемия. Има данни, че при зайци синакалцет преминава плацентарната бариера.

Синакалцет не показва генотоксичен или канцерогенен потенциал. Границите на безопасност от токсикологичните проучвания са малки, поради дозо-лимитиращата хипокалциемия, наблюдавана при животински модели. При проучванията за токсичност при многократно приложение и проучвания за канцерогенен потенциал при гризачи, са наблюдавани катаракта и помътняване на лещата, но не са наблюдавани при кучета или маймуни или при клинични проучвания, където е проследявано образуването на катаракта. Известно е, че катаракта се появява при гризачи в резултат на хипокалциемия.

При *in vitro* проучвания е установено, че IC_{50} стойностите за транспортера на серотонин и K_{ATP} каналите са съответно 7 до 12 пъти по-високи, отколкото EC_{50} за калций-чувствителните рецептори, установени при същите експериментални условия. Клиничното значение не е известно, въпреки че възможността синакалцет да влияе върху тези вторични цели не може да бъде напълно изключена.

В проучвания за токсичност при млади кучета са наблюдавани тремор като вторична проява на намален серумен калций, повръщане, намалено телесно тегло и увеличаване на телесното тегло, намалена маса на червените кръвни клетки, леко намаляване на показателите на костна плътност, обратимо разширяване на растежната плочка на дългите кости и хистологични лимфоидни промени (ограничени в гръдната кухина и дължащи се на хронично повръщане). Всички тези ефекти са наблюдавани при системна експозиция на база AUC, приблизително еквивалентна на експозицията при пациенти, лекувани с максималната доза за вторичен ХПТ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Микрокристална целулоза
Повидон
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид

Обвивка на таблетката

Карнаубски восък
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Глицеролов триацетат
FD&C синьо (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Макрогол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Aclar/PVC/PVAc/алуминиев блистер, съдържащ 14 таблетки. Опаковки, съдържащи по 14 таблетки (1 блистер), 28 таблетки (2 блистера) и 84 таблетки (6 блистера) в картонена кутия.

Бутилка от HDPE с памучен тампон и със защитена от деца полипропиленова капачка с индукционно запечатване, в картонена кутия. Всяка бутилка съдържа 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europa B.V
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/001 – картонена опаковка от 30 mg с 14 таблетки
EU/1/04/292/002 – картонена опаковка от 30 mg с 28 таблетки
EU/1/04/292/003 – картонена опаковка от 30 mg с 84 таблетки
EU/1/04/292/004 – бутилка от 30 mg с 30 таблетки
EU/1/04/292/005 – картонена опаковка от 60 mg с 14 таблетки
EU/1/04/292/006 – картонена опаковка от 60 mg с 28 таблетки
EU/1/04/292/007 – картонена опаковка от 60 mg с 84 таблетки
EU/1/04/292/008 – бутилка от 60 mg с 30 таблетки
EU/1/04/292/009 – картонена опаковка от 90 mg с 14 таблетки
EU/1/04/292/010 – картонена опаковка от 90 mg с 28 таблетки
EU/1/04/292/011 – картонена опаковка от 90 mg с 84 таблетки
EU/1/04/292/012 – бутилка от 90 mg с 30 таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 октомври 2004 г.

Дата на последно подновяване: 23 септември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 1 mg гранули в капсули за отваряне
Mimpara 2,5 mg гранули в капсули за отваряне
Mimpara 5 mg гранули в капсули за отваряне

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Mimpara 1 mg гранули в капсули за отваряне

Всяка капсула съдържа 1 mg синакалцет (cinacalcet) (като хидрохлорид).

Mimpara 2,5 mg гранули в капсули за отваряне

Всяка капсула съдържа 2,5 mg синакалцет (cinacalcet) (като хидрохлорид).

Mimpara 5 mg гранули в капсули за отваряне

Всяка капсула съдържа 5 mg синакалцет (cinacalcet) (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели до почти бели гранули в капсула за отваряне.

Mimpara 1 mg гранули в капсули за отваряне

Капсулата се състои от тъмнозелено капаче, маркирано с “AMG” и бяло непрозрачно тяло, маркирано с “1 mg”.

Mimpara 2,5 mg гранули в капсули за отваряне

Капсулата се състои от наситено жълто капаче, маркирано с “AMG” и бяло непрозрачно тяло, маркирано с “2,5 mg”.

Mimpara 5 mg гранули в капсули за отваряне

Капсулата се състои от синьо оцветено капаче, маркирано с “AMG” и бяло непрозрачно тяло, маркирано с “5 mg”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) на поддържаща диализна терапия.

Педиатрична популация

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при деца на възраст на и над 3 години с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) на поддържаща диализна терапия, при които вторичният ХПТ не се контролира достатъчно добре със стандартна терапия (вж. точка 4.4).

Когато е подходящо, Мимпрага може да се използва като част от терапевтична схема, включваща фосфат-свързващи вещества и/или витамин D стероли (вж. точка 5.1).

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни

Намаляване на хиперкалциемията при възрастни пациенти с:

- паратиреоиден карцином;
- първичен ХПТ, при който би била показана паратиреоидектомия на базата на серумните нива на калций (както е определено в съответните указания за лечение), но при който паратиреоидектомията не е клинично подходяща или е противопоказана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

Препоръчителната начална доза за възрастни е 30 mg веднъж дневно. Мимпрага трябва да се титрира на всеки 2 до 4 седмици до максимална доза 180 mg веднъж дневно, за да се постигне таргетна стойност на паратиреоидния хормон (ПТХ) при пациенти на диализа между 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) при интактен ПТХ (иПТХ) анализ. Нивата на ПТХ трябва да се определят най-малко 12 часа след приемане на дозата Мимпрага. Трябва да се прави справка със съвременните терапевтични ръководства.

ПТХ трябва да се измерва 1 до 4 седмици след започване или коригиране на дозата на Мимпрага. ПТХ трябва да се следи приблизително на всеки 1-3 месеца по време на поддържащия период. За измерване нивата на ПТХ може да се използва или интактният ПТХ (иПТХ) или биоинтактният ПТХ (ббиПТХ); лечението с Мимпрага не повлиява връзката между иПТХ и ббиПТХ.

Коригиране на дозата на базата на серумните нива на калций

Коригираният серумен калций трябва да се измерва и проследява, и трябва да бъде на или над долната граница на нормата преди приложение на първата доза Мимпрага (вж. точка 4.4). Нормалните граници на калция може да се различават в зависимост от методите, използвани от местната лаборатория.

По време на титрирането на дозата е необходимо серумните нива на калция да се проследяват често, в продължение на 1 седмица от началото или от коригирането на дозата на Мимпрага. След като се установи поддържащата доза, е необходимо приблизително ежемесечно измерване на серумния калций. В случай, че нивата на коригирания серумен калций спаднат под 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и/или се появят симптоми на хипокалциемия, се препоръчва следното поведение:

Ниво на коригирания серумен калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), или при наличие на клинични симптоми на хипокалциемия	За повишаване на серумния калций според клиничната преценка може да се използват калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, витамин D стероли и/или коригиране на калциевите концентрации в диализния разтвор.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия, въпреки опитите за повишаване на серумния калций	Намаляване или отлагане на дозата на Мимпрага.

Ниво на коригирания серумен калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия и невъзможност да се увеличи дозата на витамин D	Отлагане на приложението на Mimpara, докато нивата на серумния калций достигнат 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) и/или симптомите на хипокалциемия изчезнат. Лечението трябва да се започне отново, като се използва следващата най-ниска доза на Mimpara.

Педиатрична популация

Коригираният серумен калций трябва да бъде на горната граница, или над определения за възрастта референтен интервал преди приложение на първата доза на Mimpara и трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.4). Нормалните граници на калция може да се различават в зависимост от методите, използвани от местната лаборатория и възрастта на детето/пациента.

Препоръчителната начална доза при деца на възраст ≥ 3 години до < 18 години е ≤ 0,20 mg/kg веднъж дневно, на базата на сухото тегло на пациента (вж. таблица 1).

Дозата може да се повиши, за да се постигнат желаните целеви граници на иПТХ. Дозата трябва да се увеличава последователно чрез наличните дозови нива (вж. таблица 1), не по-често от на всеки 4 седмици. Дозата може да се увеличи до максимална доза 2,5 mg/kg/ден, без да се надвишава общата дневна доза 180 mg.

Таблица 1. Дневна доза на Mimpara при педиатрични пациенти

Сухо тегло на пациента (kg)	Начална доза (mg)	Налични последователни дозови нива (mg)
10 до < 12,5	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 и 15
≥ 12,5 до < 25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15, и 30
≥ 25 до < 36	5	5, 10, 15, 30, и 60
≥ 36 до < 50		5, 10, 15, 30, 60, и 90
≥ 50 до < 75	10	10, 15, 30, 60, 90, и 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120, и 180

Коригиране на дозата на базата на нивата на ПТХ

Нивата на ПТХ трябва да се измерят най-малко 12 часа след прилагането на Mimpara, а иПТХ трябва да се измери 1 до 4 седмици след започване или коригиране на дозата на Mimpara.

Дозата трябва да се коригира на базата на иПТХ, както е посочено по-долу:

- Ако иПТХ е < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) и ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), дозата на Mimpara трябва да се намали до най-близката по-ниска доза.
- Ако иПТХ < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), лечението с Mimpara трябва да се спре, приложението на Mimpara трябва да се започне отново с най-близка по-ниска доза, когато иПТХ е > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Ако лечението с Mimpara е прекратено за повече от 14 дни, трябва да се започне отново с препоръчителната начална доза.

Коригиране на дозата на базата на серумните нива на калций

Серумният калций трябва да се измерва в продължение на 1 седмица след започване или коригиране на дозата на Mimpara.

След като се установи поддържащата доза, се препоръчва ежеседмично измерване на серумния калций. Нивата на серумния калций при педиатрични пациенти трябва да се поддържат в нормалните граници. Ако нивата на серумния калций спаднат под нормалните граници, или се появят симптоми на хипокалциемия, трябва да се предприемат подходящи стъпки за коригиране на дозата, както е показано в таблица 2 по-долу:

Таблица 2. Коригиране на дозата при педиатрични пациенти на възраст ≥ 3 до < 18 години

Ниво на коригирания серумен калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки за дозиране
Коригираният серумен калций е на или под определената за възрастта долна граница на нормата <u>или</u> ако се появят симптоми на хипокалциемия, независимо от нивото на калция.	Да се спре лечението с Mimpara.* Да се приложат калциеви добавки, калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества и/или витамин D стероли, в зависимост от клиничните показания.
Коригираният общ серумен калций е над определената за възрастта долна граница на нормата, <u>и</u> Симптомите на хипокалциемия са изчезнали.	Приложението се започва отново с най-близката по-ниска доза. Ако лечението с Mimpara е прекратено за повече от 14 дни, трябва да се започне отново с препоръчителната начална доза. Ако пациентът е получавал най-ниската доза (1 mg/ден) преди прекратяването, трябва да се започне отново със същата доза (1 mg/ден).

*Ако дозата е спряна, коригирания серумен калций трябва да бъде измерен в рамките на 5 до 7 дни

Безопасността и ефикасността на Mimpara при деца на възраст под 3 години за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм не са установени. Има недостатъчно данни.

Преминаване от етелкалцетид на Mimpara

Преминаването от етелкалцетид на Mimpara и подходящият период на изчистване не са проучени при пациенти. При пациенти, които са прекратили етелкалцетид, Mimpara не трябва да се започва, докато не са завършени поне три последователни хемодиализни сесии, като по това време трябва да бъде измерен серумния калций. Уверете се, че нивата на серумния калций са в рамките на нормалните стойности, преди започване на Mimpara (вж. точки 4.4 и 4.8).

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

За възрастни препоръчителната начална доза на Mimpara е 30 mg два пъти дневно. Дозата на Mimpara трябва да се титрира на всеки 2 до 4 седмици чрез последващи дози от 30 mg два пъти дневно, 60 mg два пъти дневно, 90 mg два пъти дневно и 90 mg три или четири пъти дневно, когато е необходимо да се намали серумната калциева концентрация до или под горната граница на нормата. Максималната доза, използвана в клинични изпитвания е 90 mg четири пъти дневно.

Серумният калций трябва да се измерва в продължение на 1 седмица след началото или след коригиране на дозата на Mimpara. След като бъдат установени поддържащите дозови нива, серумният калций трябва да се измерва на всеки 2 до 3 месеца. След титриране до максималната доза на Mimpara, серумният калций трябва да се проследява периодично; ако не се поддържа клинично значимо намаляване на серумния калций, трябва да се обсъди прекратяване на терапията с Mimpara (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Мимрага при деца за лечение на паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм не са установени. Липсват данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на началната доза. Мимрага трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане и лечението трябва да се наблюдава стриктно по време на титриране на дозата и продължителна терапия (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

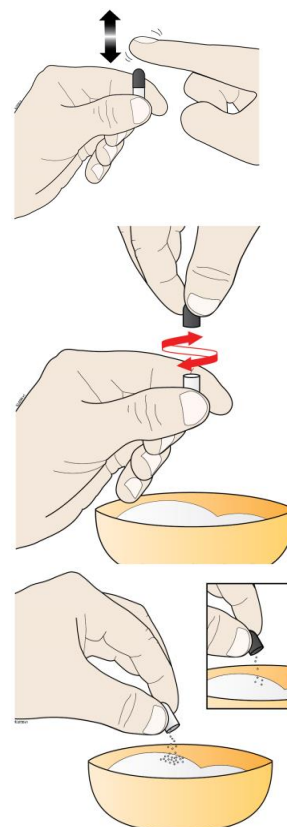
Мимрага гранули може да се прилага перорално или чрез назогастрална или гастростомна сонда.

Капсулите **не** трябва да се поглъщат. Капсулата трябва да се отвори и цялото ѝ съдържание трябва да се поръси върху храна или течност и да се приложи. За да се избегнат грешки при дозирането, капсулите с различно количество на активното вещество (1, 2,5 или 5 mg) **не** трябва да се смесват, за да се постигне желаната доза.

Препоръчва се Мимрага да се приема с храна или скоро след хранене, тъй като проучванията са показали, че бионаличността на синакалцет се повишава, когато се приема с храна (вж. точка 5.2).

Перорално приложение

Капсулите трябва да се отворят с внимателно стискане и завъртане на оцветения връх от бялото тяло на капсулата като първо леко се потупа капсулата, така че съдържанието да се събере на дъното ѝ (бялата част на капсулата). При отваряне се препоръчва капсулата да се държи права над малкото количество мека храна или течност.



Цялото количество гранули трябва да се поръси върху малко количество мека храна (напр. ябълков кисел или йогурт), или течност (напр. ябълков сок или адаптирано мляко за кърмачета с бъбречни заболявания), и да се глътне. Ако се използват 1-3 капсули дневно, използвайте най-малко 15 ml храна; ако се използват 4-6 капсули дневно, използвайте най-малко 30 ml храна.

Пациентите трябва да приемат течности след пероралното приложение, за да е сигурно, че цялата смес е погълната.

Смесването на гранулите във вода не се препоръчва за перорално приложение, тъй като може да доведе до горчив вкус.

Гранулите, смесени с мека храна или течност, трябва да се приемат веднага.

Приложение чрез назогастрална или гастростомна сонда

- При пациенти, които имат назогастрална или гастростомна сонда, гранулите могат да се приложат с малко количество (поне 5 ml) вода, като се използва PVC сонда. Промийте с подходящ обем за използваната ентéralна сонда. Гранулите не са съвместими със сонди, изработени от полиуретан и силикон.

Mimpara се предлага също и под формата на таблетки. Децата, които се нуждаят от дози 30 mg или повече, и които могат да гълтат таблетки, може да получават подходящи дози Mimpara таблетки.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Хипокалциемия (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Серумен калций

Има съобщения за животозастрашаващи събития и събития с летален изход, свързани с хипокалциемия, при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с Mimpara. Проявите на хипокалциемия може да включват парестезии, миалгия, крампи, тетания и конвулсии. Намалването на серумния калций може също да удължи QT интервала, което може да доведе до камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия. Съобщени са случаи на удължаване на QT интервала и камерна аритмия при пациенти, лекувани със синакалцет (вж. точка 4.8). Препоръчва се повишено внимание при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT интервала, като пациенти с доказан вроден синдром на удължен QT интервал или пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала.

Тъй като синакалцет намалява серумния калций, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за появата на хипокалциемия (вж. точка 4.2). Серумният калций трябва да се измерва в рамките на 1 седмица след започване или коригиране на дозата на Mimpara.

Възрастни

Лечение с Mimpara не трябва да се започва при пациенти със серумен калций (коригиран по отношение на албумина) под долната граница на нормата.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, на които е прилаган Mimpara, приблизително 30% от пациентите са имали най-малко една стойност на серумния калций по-ниска от 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Педиатрична популация

Mimpara трябва да се започва само за лечение на вторичен ХПТ при деца на възраст ≥ 3 години с ESRD на поддържаща диализна терапия, при които вторичният ХПТ не се контролира достатъчно добре със стандартна терапия, където серумният калций е на горната граница или над определения за възрастта референтен интервал.

По време на терапията със синакалцет се препоръчва внимателно проследяване на нивата на серумния калций (вж. точка 4.2) и спазване на лечението от страна на пациента. Синакалцет не трябва да се започва или дозата да се повишава, ако се подозира неспазване на лечението от страна на пациента.

Преди започване на лечение със синакалцет и по време на лечението, трябва да се обмислят рисковете и ползите от лечението и способността на пациента да спазва препоръките за наблюдение и овладяване на риска от хипокалциемия.

Педиатричните пациенти и/или грижещите се за тях трябва да бъдат информирани за симптомите на хипокалциемия и за важността на спазването на указанията относно проследяване на серумния калций и дозировка и начин на приложение.

Пациенти с ХБН, които не са на диализа

Синакалцет не е показан при пациенти с ХБН, които не са на диализа. Проучванията са показали, че възрастни пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет, са с повишен риск от хипокалциемия (серумни нива на калций < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), в сравнение с пациенти с ХБН на диализа, лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниски изходни калциеви нива и/или наличие на остатъчна бъбречна функция.

Гърчове

Има съобщения за гърчове при пациенти, лекувани с Мипрага (вж. точка 4.8). Гърчовият праг се понижава при значимо намаляване на серумните калциеви нива. Поради това, нивата на серумния калций трябва да се проследяват внимателно при пациенти, приемащи Мипрага, особено при пациенти с анамнеза за гърчове.

Хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност

Съобщени са случаи на хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност, при пациенти с нарушена сърдечна функция, при които причинно-следствена връзка със синакалцет не може да бъде напълно изключена и вероятно се медира от намаляване на серумните нива на калций (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Мипрага трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат други лекарствени продукти, за които е известно че понижават серумния калций. Серумният калций трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.5).

Пациентите, които приемат Мипрага не трябва да получават етелкалцетид. Едновременното приложение може да доведе до тежка хипокалциемия.

Общи

Може да се развие костно заболяване, свързано с адинамия, ако нивата на ПТХ са хронично намалени приблизително 1,5 пъти под горната граница на нормата при иПТХ анализ. Ако при пациенти, лекувани с Мипрага, нивата на ПТХ намалеят под препоръчителните таргетни граници, дозата на Мипрага и/или на витамин D стероли трябва да се намали или терапията да се прекъсне.

Нива на тестостерон

Нивата на тестостерон са често под нормалната граница при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. В клинично проучване при възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), които са на диализа, свободните нива на тестостерон намаляват с медиана от 31,3% при пациенти, лекувани с Мипрага и с 16,3% при пациентите, лекувани с плацебо след 6-месечно лечение. Откритото продължение на това проучване не показва по-нататъшно намаляване на концентрациите на свободния и общ тестостерон за период от 3 години при пациенти, лекувани с Мипрага. Клиничното значение на намаляването на серумния тестостерон не е известно.

Чернодробно увреждане

Поради възможността плазмените нива на синакалцет да бъдат повишени 2 до 4 пъти при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh класификация), Мипрага трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти и терапията трябва да се следи стриктно (вж. точки 4.2 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, за които е известно че понижават серумния калций

Едновременното приложение на други лекарствени продукти, за които е известно, че понижават серумния калций и Мипрага може да доведе до повишен риск от хипокалциемия (вж. точка 4.4). Пациентите, които приемат Мипрага не трябва да получават етелкалцетид (вж. точка 4.4).

Ефект на други лекарствени продукти върху синакалцет

Синакалцет се метаболизира частично от ензима CYP3A4. Едновременното приложение на кетоназол 200 mg два пъти дневно, силен инхибитор на CYP3A4, причинява приблизително 2-кратно повишаване на нивата на синакалцет. Може да се наложи коригиране на дозата на Мипрага, ако пациент, получаващ Мипрага започне или прекрати терапия със силен инхибитор (напр. кетоназол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктор (напр. рифампицин) на този ензим.

Данните *in vitro* показват, че синакалцет се метаболизира частично от CYP1A2. Тютюнопушенето индуцира CYP1A2; установено е, че клирънсът на синакалцет е 36-38% по-висок при пушачи, отколкото при непущачи. Ефектът на CYP1A2 инхибиторите (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин) върху плазмените нива на синакалцет не е проучван. Може да се наложи коригиране на дозата, ако пациентът започне или спре пушенето, или когато се започне или спре съпътстваща терапия със силни инхибитори на CYP1A2.

Калциев карбонат

Едновременното приложение на калциев карбонат (единична доза от 1 500 mg) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Севеламер

Едновременното приложение на севеламер (2 400 mg трикратен прием) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Пантопразол

Едновременното приложение на пантопразол (80 mg веднъж дневно) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Ефект на синакалцет върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани от ензима P450 2D6 (CYP2D6): Синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6. Може да се изисква коригиране на дозата на едновременно прилагани лекарствени продукти, когато Мипрага се прилага с индивидуално титрирани вещества с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин).

Дезипрамин: Едновременното приложение на 90 mg синакалцет веднъж дневно с 50 mg дезипрамин, трициклически антидепресант, метаболизиращ се основно от CYP2D6, значително повишава експозицията на дезипрамин 3,6 пъти (90% CI 3,0, 4,4) при CYP2D6 екстензивни метаболитори.

Декстрометорфан: Многократното приложение на дози от 50 mg синакалцет повишава AUC на 30 mg декстрометорфан (метаболизиран предимно от CYP2D6) 11 пъти при бързи метаболитори на CYP2D6.

Варфарин: Многократните перорални дози на синакалцет не повлияват фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин (измерени чрез протромбиново време и кръвосъсирващ фактор VII).

Липсата на ефект на синакалцет върху фармакокинетиката на R- и S-варфарин и липсата на автоиндукция при многократно приложение при пациенти показва, че синакалцет не е индуктор на CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 при хора.

Мидазолам: Едновременното приложение на синакалцет (90 mg) с перорално приложен мидазолам (2 mg), субстрат на CYP3A4 и CYP3A5, не повлиява фармакокинетиката на мидазолам. Тези данни предполагат, че синакалцет няма да повлияе фармакокинетиката на тези лекарствени класове, които се метаболизират чрез CYP3A4 и CYP3A5, като определени имуносупресори, включително циклоспорин и такролимус.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за употребата на синакалцет при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана ембрионална/фетална токсичност при проучвания при бременни плъхове и зайци, с изключение на намалено телесно тегло на фетуса при плъхове в дози, свързани с токсичност при майката (вж. точка 5.3). Мипрага трябва да се прилага по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали синакалцет се екскретира в кърмата. Синакалцет се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация във високо съотношение мляко/плазма. След внимателна оценка на съотношението полза/риск, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или лечението с Мипрага.

Фертилитет

Няма клинични данни относно ефекта на синакалцет върху фертилитета. В проучванията при животни не са установени ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мипрага може да повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като се съобщава за замаяност и гърчове при пациенти, приемащи този лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Вторичен хиперпаратиреоидизъм, паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

Въз основа на наличните данни от пациенти, получаващи синакалцет в плацебо-контролирани проучвания и проучвания с едно рамо, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са гадене и повръщане. Гаденето и повръщането са леки до умерени по тежест и с преходен

характер при повечето от пациентите. Прекъсването на терапията в резултат на нежелани лекарствени реакции, е главно поради гадене и повръщане.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, считани най-малко за възможно свързани с терапията със синакалцет при плацебо-контролирани проучвания и проучвания с едно рамо въз основа на оценка на доказателствата за причинно-следствена връзка, са изброени по-долу като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Чести*	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия Намален апетит
Нарушения на нервната система	Чести	Гърчове [†] Замаяност Парестезии Главоболие
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота*	Влошаване на сърдечната недостатъчност [†] Удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия [†]
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища Диспнея Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Повръщане
	Чести	Диспепсия Диария Коремна болка Болка в горната част на корема Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия Мускулни спазми Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения
Изследвания	Чести	Хипокалциемия [†] Хиперкалиемия Понижени нива на тестостерон [†]

[†] вижте точка 4.4

* вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност

Установени са реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем и уртикария, по време на постмаркетинговата употреба на Mimpara. За честотата на индивидуалните предпочитани термини, включително на ангиоедем и уртикария, от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност

При постмаркетингово проследяване на безопасността има съобщения за случаи на идиосинкразия-хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти с нарушена сърдечна функция, които са лекувани със синакалцет, за честотата на които от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия

По време на постмаркетинговата употреба на Mimpara са установени случаи на удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия, за честотата на които от наличните данни не може да бъде направена оценка (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на Mimpara за лечение на вторичен ХПТ при педиатрични пациенти с ESRD на диализа е оценена в две рандомизирани контролирани проучвания и едно проучване с едно рамо (вж. точка 5.1). От всички педиатрични участници, с експозиция на синакалцет в клинични изпитвания, общо 19 участници (24,1%; 64,5 на 100 пациентогодини) са имали поне едно нежелано събитие на хипокалциемия. Съобщен е летален изход в педиатрично клинично изпитване при пациент с тежка хипокалциемия (вж. точка 4.4).

Mimpara трябва да се използва при педиатрични пациенти само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Дози, титрирани до 300 mg веднъж дневно са прилагани при възрастни пациенти на диализа без поява на нежелан резултат. Дневна доза 3,9 mg/kg е предписана на педиатричен пациент на диализа в едно клинично изпитване, с последваща лека стомашна болка, гадене и повръщане.

Предозирането на Mimpara може да доведе до хипокалциемия. В случай на предозиране, пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипокалциемия, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Тъй като синакалцет се свързва във висока степен с плазмените протеини, хемодиализата не е ефективна за лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциева хомеостаза, антипаратиреоидни средства, АТС код: N05BX01

Механизъм на действие

Калций-сетивният рецептор по повърхността на главните клетки на парацитовидната жлеза е основен регулатор на секрецията на ПТХ. Синакалцет е калций-миметично средство, което директно намалява нивата на ПТХ чрез повишаване на чувствителността на калций-сетивния рецептор към извънклетъчния калций. Намаляването на ПТХ се свързва с едновременно намаляване на серумните нива на калций.

Намаляването на нивата на ПТХ корелира с концентрацията на синакалцет.

След достигане на стационарно състояние, серумните концентрации на калций остават постоянни през целия дозов интервал.

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни

Проведени са три, шестмесечни двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) на диализа ($n = 1\ 136$) с неконтролиран вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ). Демографските и изходните характеристики са представителни за популацията пациенти на диализа с вторичен ХПТ. Средните изходни иПТХ концентрации при трите проучвания са 733 и 683 pg/ml (77,8 и 72,4 pmol/l) съответно за синакалцет и плацебо групите. 66% от пациентите са получавали витамин D стероли при включване в проучването и > 90% са получавали фосфат-свързващи вещества. Значимо намаляване на иПТХ, серумните калциево-фосфорни продукти ($Ca \times P$), калция и фосфора е установено при пациентите, лекувани със синакалцет, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти, получаващи стандартни грижи и резултатите се запазват при трите проучвания. При всяко от проучванията, първичната крайна точка (процент от пациентите с иПТХ ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) е постигната при 41%, 46% и 35% от пациентите, получаващи синакалцет, в сравнение с 4%, 7% и 6% от пациентите, получаващи плацебо. Приблизително 60% от пациентите, получаващи синакалцет, достигат $\geq 30\%$ намаляване на нивата на иПТХ и този ефект се запазва при целия спектър от изходни нива на иПТХ. Средното намаляване на серумния $Ca \times P$, калций и фосфор е съответно 14%, 7% и 8%.

Намаляването на иПТХ и $Ca \times P$ се поддържа до 12 месеца от лечението. Синакалцет намалява нивата на иПТХ и $Ca \times P$, калций и фосфор, независимо от изходните нива на иПТХ или $Ca \times P$, вида на диализата (PD спрямо HD), продължителността на диализата и дали се прилагат или не витамин D стероли.

Намаляването на ПТХ се свързва с незначително намаляване на маркерите на костния метаболизъм (костно-специфична алкална фосфатаза, N-телопептид, костен обмен и костна фиброза). При post-hoc анализи на сборни данни от 6 и 12 месечни клинични проучвания, оценката по Kaplan-Meier за костна фрактура и паратиреоидектомия е по-ниска при групата на синакалцет, в сравнение с контролната група.

Проучвания при пациенти с ХБН и вторичен ХПТ без диализа показват, че синакалцет намалява нивата на ПТХ в същата степен, както и при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и вторичен ХПТ, които са на диализа. Въпреки това, ефикасността, безопасността, оптималните дози и целите на лечение не са установени при лечение на пациенти с преддиализна бъбречна недостатъчност. Тези проучвания показват, че пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет, са изложени на повишен риск от

хипокалциемия, в сравнение с пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа и са лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниските изходни калциеви нива и/или наличието на остатъчна бъбречна функция.

EVOLVE (Оценка на лечението със синакалцет хидрохлорид за намаляване на сърдечно-съдовите събития - Evaluation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) е рандомизирано, двойносляпо, клинично проучване, оценяващо синакалцет спрямо плацебо за намаляване на риска от обща смъртност и сърдечно-съдови събития при 3 883 пациенти с вторичен ХПТ и ХБН, които получават диализа. Проучването не отговаря на основната си цел да покаже намаляване на риска от обща смъртност или сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт, хоспитализация за нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност или периферно съдово събитие (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). След коригиране за изходни характеристики при вторичен анализ, коефициентът на риска (HR) за първичната съставна крайна точка е 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на синакалцет за лечение на вторичен ХПТ при педиатрични пациенти с ESRD на диализа е оценена в две рандомизирани контролирани проучвания и едно проучване с едно рамо.

Проучване 1 е двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, при което 43 пациенти на възраст от 6 до < 18 години са рандомизирани да получават синакалцет (n = 22) или плацебо (n = 21). Проучването се състои от 24-седмичен период на титриране на дозата, последван от 6-седмична фаза на оценка на ефикасността (efficacy assessment phase, EAP) и 30-седмично открито продължение. Средната възраст на изходно ниво е 13 (граница от 6 до 18) години. По-голямата част от пациентите (91%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво. Средните (SD) концентрации на иПТХ на изходно ниво са 757,1 (440,1) pg/ml за групата на синакалцет и 795,8 (537,9) pg/ml за групата на плацебо. Средните (SD) концентрации на коригирания общ серумен калций на изходно ниво са 9,9 (0,5) mg/dl за групата на синакалцет и 9,9 (0,6) mg/dl за групата на плацебо. Средната максимална дневна доза на синакалцет е 1,0 mg/kg/ден.

Процентът на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка (понижение с $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на EAP; седмици 25 до 30) е 55% в групата на синакалцет и 19,0% в групата на плацебо (p = 0,02). Средните нива на серумния калций по време на EAP са в рамките на нормалните граници за групата на лечение със синакалцет. Това проучване е прекратено по-рано поради летален изход с тежка хипокалциемия в групата на синакалцет (вж. точка 4.8).

Проучване 2 е открито проучване, при което 55 пациенти на възраст от 6 до < 18 години (средно 13 години) са рандомизирани да получават синакалцет в допълнение към стандартното лечение (SOC, n = 27) или SOC самостоятелно (n = 28). По-голямата част от пациентите (75%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво. Средните (SD) концентрации на иПТХ на изходно ниво са 946 (635) pg/ml за групата на синакалцет + SOC и 1228 (732) pg/ml за групата на SOC. Средните (SD) концентрации на коригирания общ серумен калций на изходно ниво са 9,8 (0,6) mg/dl за групата на синакалцет + SOC и 9,8 (0,6) mg/dl за групата на SOC. 25 пациенти са получили поне една доза синакалцет и средната максимална дневна доза на синакалцет е 0,55 mg/kg/ден. Проучването не е постигнало първичната си крайна точка (понижение с $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на фазата на оценка на ефикасността; седмици 17 до 20). Понижение с $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на EAP е постигнато при 22% от пациентите в групата на синакалцет + SOC и 32% от пациентите в групата на SOC.

Проучване 3 е 26-седмично открито проучване за безопасност с едно рамо при пациенти на възраст от 8 месеца до < 6 години (средна възраст 3 години). Пациентите, получаващи съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно че удължават коригирания QT интервал са изключени от проучването. Средното сухо тегло на изходно ниво е 12 kg.

Началната доза на синакалцет е 0,20 mg/kg. По-голямата част от пациентите (89%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво.

Седемнадесет пациенти са получили поне една доза синакалцет, а 11 са завършили най-малко 12 седмици лечение. Нито един от пациентите не е имал коригиран серумен калций < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) за възрастта 2-5 години. Концентрациите на иПТХ спрямо изходното ниво са понижени с $\geq 30\%$ при 71% (12 от 17) от пациентите в проучването.

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

В едно проучване, 46 възрастни пациенти (29 с паратиреоиден карцином и 17 с първичен ХПТ и тежка хиперкалциемия, при които паратиреоидектомията е претърпяла неуспех или е противопоказана) са получавали синакалцет до 3 години (средно 328 дни при пациенти с паратиреоиден карцином и средно 347 дни при пациенти с първичен ХПТ). Синакалцет е прилаган в дози, вариращи от 30 mg два пъти дневно до 90 mg четири пъти дневно. Първичната крайна точка на проучването е намаляване на серумния калций с ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). При пациенти с паратиреоиден карцином, средните нива на серумния калций намаляват от 14,1 mg/dl до 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l до 3,1 mmol/l), докато при пациенти с първичен ХПТ нивата на серумния калций намаляват от 12,7 mg/dl до 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l до 2,6 mmol/l). При осемнадесет (18) от 29 пациенти (62%) с паратиреоиден карцином и 15 от 17 пациенти (88%) с първичен ХПТ е постигнато намаляване на серумния калций с ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

В 28 седмично, плацебо-контролирано проучване са включени 67 възрастни пациенти с първичен ХПТ, които отговарят на критериите за паратиреоидектомия въз основа на коригирания общ серумен калций > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) но $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), но не са в състояние да се подложат на паратиреоидектомия. Синакалцет е започнат в доза 30 mg два пъти дневно и е титриран до поддържане на концентрацията на коригирания общ серумен калций в нормални граници. Значително по-голям процент от пациентите, лекувани със синакалцет, са достигнали средна концентрация на коригирания общ серумен калций $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) и ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) намаляване от изходната стойност на средната концентрация на коригирания общ серумен калций, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 75,8% спрямо 0% и 84,8% спрямо 5,9%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на Mirpara, максимална плазмена концентрация на синакалцет се достига приблизително след 2 до 6 часа. Въз основа на сравнение между проучванията е установено, че абсолютната бионаличност на синакалцет при прием на гладно е около 20-25%. Приложението на Mirpara с храна води до увеличаване на бионаличността с приблизително 50-80%. Повишенията на плазмените концентрации на синакалцет са сходни, независимо от съдържанието на мазнини в храната.

При дози над 200 mg, абсорбцията е наситена, вероятно поради лоша разтворимост.

Разпределение

Обемът на разпределение е висок (приблизително 1 000 литра), което показва екстензивно разпределение. Синакалцет се свързва приблизително 97% с плазмените протеини и се разпределя минимално в еритроцитите.

След абсорбция, концентрациите на синакалцет намаляват по бифазен модел с начален полуживот приблизително 6 часа и терминален полуживот 30 до 40 часа. Стационарни нива на синакалцет се достигат за 7 дни с минимално кумулиране. Фармакокинетиката на синакалцет не се променя с времето.

Биотрансформация

Синакалцет се метаболизира чрез много ензими, предимно CYP3A4 и CYP1A2 (участието на CYP1A2 не е определено клинично). Основните циркулиращи метаболити са неактивни.

На базата на *in vitro* данни, синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6, но не е нито инхибитор на други CYP ензими при клинично достигнати концентрации, включително CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, нито индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

След приложение на радиоактивно-маркирана доза от 75 mg на здрави доброволци, синакалцет се метаболизира бързо и екстензивно чрез окисление, последвано от конюгация. Бъбречната екскреция на метаболитите е основният път за елиминиране на радиоактивните маркери. Приблизително 80% от дозата се установява в урината и 15% във фецеса.

Линейност/нелинейност

AUC и C_{max} на синакалцет се повишават приблизително линейно в дозовия диапазон от 30 до 180 mg веднъж дневно.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Скоро след прилагане на дозата, ПТХ започва да намалява до надир, приблизително 2 до 6 часа след дозата, съответстващо на C_{max} на синакалцет. След това, когато нивата на синакалцет започнат да намаляват, нивата на ПТХ се увеличават до 12 часа след дозата, след което супресията на ПТХ остава приблизително постоянна до края на дозовия интервал веднъж дневно. Нивата на ПТХ при клиничните изпитвания с Mimpara са измервани в края на дозовия интервал.

Старческа възраст: Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на синакалцет, дължащи се на възрастта.

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетичният профил на синакалцет при пациенти с лека, умерена и тежка бъбречна недостатъчност и при тези на хемодиализа или перитонеална диализа е сравним с този при здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност: Лекото чернодробно увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на синакалцет. В сравнение с хора с нормална чернодробна функция, средната AUC на синакалцет е приблизително 2 пъти по-висока при хора с умерено увреждане и приблизително 4 пъти по-висока при пациенти с тежко увреждане. Средният полуживот на синакалцет е удължен с 33% и 70% съответно при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Свързването на синакалцет с протеините не се повлиява от увредената чернодробна функция. При пациенти с чернодробно увреждане не се налага допълнително коригиране на дозата, тъй като дозите се титрират за всеки пациент на базата на параметрите за безопасност и ефикасност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол: Клирънсът на синакалцет може да бъде по-нисък при жените, отколкото при мъжете. Тъй като дозите се титрират за всеки пациент, не се налага допълнително коригиране на дозата на базата на пола.

Педиатрична популация: Фармакокинетиката на синакалцет е проучена при педиатрични пациенти с ESRD на диализа, на възраст от 3 до 17 години. След единични и многократни перорални дози веднъж дневно, плазмените концентрации на синакалцет (стойности на C_{max} и AUC след коригиране спрямо дозата и теглото), са подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти.

Извършен е популяционен фармакокинетичен анализ за оценка на ефектите на демографските характеристики. Този анализ не показва значимо влияние на възрастта, пола, расата, площта на телесна повърхност и телесното тегло върху фармакокинетиката на синакалцет.

Тютюнопушене: Клирънсът на синакалцет е по-висок при пушачи, отколкото при непушачи, вероятно поради индукция на CYP1A2-медиран метаболизъм. Ако пациентът спре или започне тютюнопушене, плазмените нива на синакалцет може да се променят и може да се наложи коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Синакалцет не е тератогенен при зайци, когато се дава в доза 0,4 пъти над максималната доза при хора за вторичен ХПТ (180 mg дневно), на базата на AUC. Нетератогенната доза при плъхове е 4,4 пъти над максималната доза за вторичен ХПТ на базата на AUC. Няма ефекти върху фертилитета при мъжките или женските при експозиции до 4 пъти над дозата при хора от 180 mg/дневно (границата на безопасност при малка популация от пациенти, получаващи максимална клинична доза от 360 mg/дневно би представлявала половината от посочената по-горе).

При бременни плъхове се наблюдава леко намаляване на телесното тегло и консумацията на храна при най-високата доза. Намалено фетално тегло се наблюдава при плъхове в дози, при които майката е имала тежка хипокалциемия. Има данни, че при зайци синакалцет преминава плацентарната бариера.

Синакалцет не показва генотоксичен или канцерогенен потенциал. Границите на безопасност от токсикологичните проучвания са малки, поради дозо-лимитиращата хипокалциемия, наблюдавана при животински модели. При проучванията за токсичност при многократно приложение и проучвания за канцерогенен потенциал при гризачи, са наблюдавани катаракта и помътняване на лещата, но не са наблюдавани при кучета или маймуни или при клинични проучвания, където е проследявано образуването на катаракта. Известно е, че катаракта се появява при гризачи в резултат на хипокалциемия.

При *in vitro* проучвания е установено, че IC₅₀ стойностите за транспортера на серотонин и K_{ATP} каналите са били съответно 7 до 12 пъти по-високи, отколкото EC₅₀ за калций-чувствителните рецептори, установени при същите експериментални условия. Клиничното значение не е известно, въпреки че възможността синакалцет да влияе върху тези вторични цели не може да бъде напълно изключена.

В проучвания за токсичност при млади кучета са наблюдавани тремор като вторична проява на намален серумен калций, повръщане, намалено телесно тегло и увеличаване на телесното тегло, намалена маса на червените кръвни клетки, леко намаляване на показателите на костна плътност, обратимо разширяване на растежната плочка на дългите кости и хистологични лимфоидни промени (ограничени в гръдната кухина и дължащи се на хронично повръщане). Всички тези ефекти са наблюдавани при системна експозиция на база AUC, приблизително еквивалентна на експозицията при пациенти, лекувани с максималната доза за вторичен ХПТ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Гранули

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Микрокристална целулоза

Повидон

Кросповидон

Силициев диоксид за дентална употреба

Капсула

Печатно мастило: черен железен оксид, шеллак, пропиленгликол

Mitragra 1 mg гранули в капсули за отваряне

Желатин

Жълт железен оксид (E172)

Индигокармин (E132)

Титанов диоксид (E171)

Mitragra 2,5 mg гранули в капсули за отваряне

Желатин

Жълт железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Mitragra 5 mg гранули в капсули за отваряне

Желатин

Индигокармин (E132)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Гранулите се предоставят в капсули за отваряне. Вижте точка 6.1.

Капсулите се предоставят в бутилка от HDPE с индукционно запечатване и със защитена от деца полипропиленова капачка, поставена в картонена кутия. Всяка бутилка съдържа 30 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europa B.V
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/013 – 1 mg капсули за отваряне
EU/1/04/292/014 – 2,5 mg капсули за отваряне
EU/1/04/292/015 – 5 mg капсули за отваряне

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 октомври 2004 г.
Дата на последно подновяване: 23 септември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорени за освобождаване на партидите

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 30 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 30 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/001 - картонена кутия с 14 таблетки
EU/1/04/292/002 - картонена кутия с 28 таблетки
EU/1/04/292/003 - картонена кутия с 84 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

mimpara 30 mg таблетка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мимпра 30 mg таблетка
Синакалцет

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 30 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 30 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Една бутилка, съдържаща 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mimpara 30 mg таблетка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 30 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 30 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 60 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 60 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/005 - картонена кутия с 14 таблетки
EU/1/04/292/006 - картонена кутия с 28 таблетки
EU/1/04/292/007 - картонена кутия с 84 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mimpara 60 mg таблетка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мимпра 60 mg таблетка
Синакалцет

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 60 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 60 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Една бутилка, съдържаща 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mimpara 60 mg таблетка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 60 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 60 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 90 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 90 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/009 - картонена кутия с 14 таблетки
EU/1/04/292/010 - картонена кутия с 28 таблетки
EU/1/04/292/011 - картонена кутия с 84 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

mimpara 90 mg таблетка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мимпрага 90 mg таблетка
Синакалцет

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 90 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 90 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Една бутилка, съдържаща 30 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mimpara 90 mg таблетка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 90 mg филмирани таблетки
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 90 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 1 mg гранули в капсули за отваряне
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 1 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне
30 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не гълтайте капсулата. Отворете капсулата и поръсете съдържимото върху храна. Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mimpara 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 1 mg гранули в капсули за отваряне
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 1 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне
30 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не гълтайте капсулата. Отворете капсулата и поръсете съдържимото върху храна. Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 2,5 mg гранули в капсули за отваряне
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 2,5 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне
30 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не гълтайте капсулата. Отворете капсулата и поръсете съдържимото върху храна. Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mimpara 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 2,5 mg гранули в капсули за отваряне
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 2,5 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне
30 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не гълтайте капсулата. Отворете капсулата и поръсете съдържимото върху храна. Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 5 mg гранули в капсули за отваряне
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 5 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне
30 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не гълтайте капсулата. Отворете капсулата и поръсете съдържимото върху храна. Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mimpara 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mimpara 5 mg гранули в капсули за отваряне
синакалцет

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 5 mg синакалцет (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне
30 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не гълтайте капсулата. Отворете капсулата и поръсете съдържимото върху храна. Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Mimpara 30 mg филмирани таблетки
Mimpara 60 mg филмирани таблетки
Mimpara 90 mg филмирани таблетки
синакалцет (cinacalcet)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mimpara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mimpara
3. Как да приемате Mimpara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mimpara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mimpara и за какво се използва

Mimpara действа чрез контролиране нивата на паратиреоидния хормон (ПТХ), калция и фосфора във Вашия организъм. Използва се при лечение на проблеми с органи, наречени паращитовидни жлези. Паращитовидните жлези са четири малки жлези в областта на шията, в близост до щитовидната жлеза, които произвеждат паратиреоиден хормон (ПТХ).

Mimpara се използва при възрастни:

- за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни със сериозно бъбречно заболяване, които се нуждаят от диализа за изчистване на кръвта от отпадъчни продукти.
- за намаляване на високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия) при възрастни пациенти с паратиреоиден карцином.
- за намаляване на високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия) при възрастни пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм, когато отстраняването на жлезите не е възможно.

Mimpara се използва при деца на възраст от 3 години до под 18 години:

- за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм при пациенти със сериозно бъбречно заболяване, които се нуждаят от диализа за изчистване на кръвта от отпадъчни продукти, чието състояние не се контролира с други видове лечение.

При първичен и вторичен хиперпаратиреоидизъм се отделя прекалено много ПТХ от паращитовидните жлези. „Първичен“ означава, че хиперпаратиреоидизмът не е причинен от някакво друго заболяване, а „вторичен“ означава, че хиперпаратиреоидизмът е причинен от друго заболяване, например бъбречно заболяване. Както първичният, така и вторичният хиперпаратиреоидизъм може да причинят загуба на калций от костите, което да доведе до болки в костите и счупвания, проблеми с кръвта и съдовете на сърцето, бъбречни камъни, умствено заболяване и кома.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мимпрага

Не приемайте Мимпрага, ако сте алергични към синакалцет или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Не приемайте Мимпрага, ако имате ниски нива на калций в кръвта. Вашият лекар ще следи нивата на калция в кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Мимпрага.

Преди да започнете да приемате Мимпрага, кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали:

- **гърчове** (припадъци или конвулсии). Рискът от появата на гърчове е по-висок, ако преди това сте имали гърчове;
- **чернодробни проблеми;**
- **сърдечна недостатъчност.**

Мимпрага намалява нивата на калций. Има съобщения за животозастрашаващи събития и събития с летален изход, свързани с ниски нива на калций (хипокалциемия), при възрастни и деца, лекувани с Мимпрага.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако получите някои от следните симптоми, които могат да бъдат признаци на ниски нива на калций: спазми, потрепвания или крампи в мускулите, или изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете, краката или около устата, или гърчове, объркване или загуба на съзнание, докато се лекувате с Мимпрага.

Ниските нива на калций може да окажат ефект върху сърдечния ритъм. Кажете на Вашия лекар, ако имате необичайно учестено или силно биене на сърцето, ако имате проблеми със сърдечния ритъм или ако приемате лекарства, за които е известно, че причиняват проблеми със сърдечния ритъм, докато приемате Мимпрага.

За допълнителна информация вижте точка 4.

По време на лечението с Мимпрага, информирайте Вашия лекар:

- ако започнете или спрете да пушите, тъй като това може да промени начина на действие на Мимпрага.

Деца и юноши

Деца под 18 години с паратиреоиден карцином или първичен паратиреоидизъм не трябва да приемат Мимпрага.

Ако се лекувате за вторичен хиперпаратиреоидизъм, Вашият лекар трябва да следи нивата на калций преди започване на лечението с Мимпрага и по време на лечението с Мимпрага. Трябва да информирате Вашия лекар, ако получите някои от признаците на ниски нива на калций, както е описано по-горе.

Важно е да приемате Вашата доза Мимпрага, както Ви е казал Вашият лекар.

Други лекарства и Мимпрага

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, особено етелкалцетид или други лекарства, които понижават нивото на калций в кръвта.

Не трябва да приемате Мимпрага заедно с етелкалцетид.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате следните лекарства.

Лекарства като тези могат да променят действието на Мипрага:

- лекарства за лечение на **кожни и гъбични инфекции** (кетоназол, итраконазол и вориконазол);
- лекарства за лечение на **бактериални инфекции** (телитромицин, рифампицин и ципрофлоксацин);
- лекарство за лечение на **ХИВ** инфекция и СПИН (ритонавир);
- лекарство за лечение на **депресия** (флувоксамин).

Мипрага може да промени действието на лекарства като:

- лекарства за лечение на **депресия** (амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин и кломипрамин);
- лекарство за облекчаване на **кашлица** (декстрометорфан);
- лекарства за лечение на **нарушения в сърдечния ритъм** (флекаинид и пропафенон);
- лекарство за лечение на **високо кръвно налягане** (метопролол).

Мипрага с храна и напитки

Мипрага трябва да се приема с храна или скоро след хранене.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Мипрага не е била изследвана при бременни жени. В случай на бременност, Вашият лекар може да реши да промени Вашето лечение, тъй като Мипрага може да увреди нероденото бебе.

Не е известно дали Мипрага се екскретира в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да прекъснете кърменето или лечението с Мипрага.

Шофиране и работа с машини

Замайване и гърчове са съобщавани от пациенти, приемащи Мипрага. Ако получите такива нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини.

Мипрага съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

3. Как да приемате Мипрага

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви каже колко Мипрага трябва да вземете.

Мипрага трябва да се приема през устата със или скоро след хранене. Таблетките трябва да се приемат цели и не трябва да се дъвчат, разтрошават, или делят.

Мипрага се предлага и като гранули в капсули за отваряне. Децата, които се нуждаят от дози, по-малки от 30 mg, или които не могат да гълтат таблетки, трябва да получават Мипрага гранули.

Вашият лекар ще взема редовно кръвни проби по време на лечението Ви, за да проследява подобрението и ще коригира Вашата доза, ако е необходимо.

Ако се лекувате за вторичен хиперпаратиреоидизъм

Обичайната начална доза Мипрага за възрастни е 30 mg (една таблетка) веднъж дневно.

Обичайната начална доза Мiмрага за деца на възраст от 3 години до под 18 години е не повече от 0,20 mg/kg телесно тегло дневно.

Ако се лекувате за паратиреоиден карцином или първичен хиперпаратиреоидизъм
Обичайната начална доза Мiмрага за възрастни е 30 mg (една таблетка) два пъти дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Мiмрага

Ако сте приели повече от необходимата доза Мiмрага, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар. Възможните признаци за предозиране включват изтръпване или мравучкане около устата, мускулни болки или схващания и гърчове.

Ако сте пропуснали да приемете Мiмрага

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте пропуснали доза от Мiмрага, Вие трябва да приемете следващата доза както обикновено.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, информирайте Вашия лекар незабавно:

- Ако получите изтръпване или мравучкане около устата, мускулни болки или крампи и гърчове. Това може да е признак, че нивата на калций при Вас са твърде ниски (хипокалциемия).
- Ако имате подуване на лицето, устните, устата, езика, или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем).

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- гадене и повръщане, тези нежелани реакции обикновено са съвсем леки и не продължават дълго.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- замайване
- усещане за изтръпване или мравучкане (парестезия)
- загуба (анорексия) или намаляване на апетита
- мускулна болка (миалгия)
- слабост (астения)
- обрив
- намалени нива на тестостерон
- високи нива на калий в кръвта (хиперкалиемия)
- алергични реакции (свръхчувствителност)
- главоболие
- гърчове (конвулсии или припадъци)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- инфекция на горните дихателни пътища
- затруднено дишане (диспнея)
- кашлица
- нарушено храносмилане (диспепсия)

- диария
- коремна болка, болка в горната част на корема
- запек
- мускулни спазми
- болка в гърба
- ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- копривна треска (уртикария)
- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)
- необичайно учестено или силно биене на сърцето, което може да е свързано с ниски нива на калций в кръвта (удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия).

След приемане на Mipraga много малък брой от пациентите със сърдечна недостатъчност са влошили състоянието си и/или са получили ниско кръвно налягане (хипотония).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mipraga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mipraga

- Активно вещество: синакалцет. Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg, 60 mg или 90 mg синакалцет (като хидрохлорид).
- Други съставки:
 - Прежелатинизирано царевично нишесте
 - Микрокристална целулоза
 - Повидон
 - Кросповидон
 - Магнезиев стеарат
 - Колоиден безводен силициев диоксид

- Таблетките са обвити с:
 - Карнаубски восък
 - Опадрай зелен (съдържащ лактоза монохидрат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), глицеролов триацетат, FD&C синьо (E132), жълт железен оксид (E172))
 - Опадрай прозрачен: (съдържащ хипромелоза, макрогол)

Как изглежда Mipraga и какво съдържа опаковката

Mipraga е светлозелена филмирана таблетка. Таблетките са с овална форма, маркирани с „30”, „60” или „90” от едната страна и с „AMG” от другата страна.

30 mg таблетки са с дължина около 9,7 mm и ширина 6,0 mm.

60 mg таблетки са с дължина около 12,2 mm и ширина 7,6 mm.

90 mg таблетки са с дължина около 13,9 mm и ширина 8,7 mm

Mipraga се предлага в блистери от 30 mg, 60 mg или 90 mg филмирани таблетки. Всяка картонена кутия с блистери съдържа 14, 28 или 84 таблетки.

Mipraga е налична в бутилки от 30 mg, 60 mg или 90 mg филмирани таблетки в картонена кутия. Всяка бутилка съдържа 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

Производител

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

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

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Mimpara 1 mg гранули в капсули за отваряне
Mimpara 2,5 mg гранули в капсули за отваряне
Mimpara 5 mg гранули в капсули за отваряне
синакалцет (cinacalcet)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mimpara и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mimpara
3. Как да приемате Mimpara
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mimpara
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mimpara и за какво се използва

Mimpara действа чрез контролиране нивата на паратиреоидния хормон (ПТХ), калция и фосфора във Вашия организъм. Използва се при лечение на проблеми с органи, наречени паращитовидни жлези. Паращитовидните жлези са четири малки жлези в областта на шията, в близост до щитовидната жлеза, които произвеждат паратиреоиден хормон (ПТХ).

Mimpara се използва при възрастни:

- за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни със сериозно бъбречно заболяване, които се нуждаят от диализа за изчистване на кръвта от отпадъчни продукти.
- за намаляване на високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия) при възрастни пациенти с паратиреоиден карцином.
- за намаляване на високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия) при възрастни пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм, когато отстраняването на жлезите не е възможно.

Mimpara се използва при деца на възраст от 3 години до под 18 години:

- за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм при пациенти със сериозно бъбречно заболяване, които се нуждаят от диализа за изчистване на кръвта от отпадъчни продукти, чието състояние не се контролира с други видове лечение.

При първичен и вторичен хиперпаратиреоидизъм се отделя прекалено много ПТХ от паращитовидните жлези. „Първичен“ означава, че хиперпаратиреоидизмът не е причинен от някакво друго заболяване, а „вторичен“ означава, че хиперпаратиреоидизмът е причинен от друго заболяване, например бъбречно заболяване. Както първичният, така и вторичният хиперпаратиреоидизъм може да причинят загуба на калций от костите, което да доведе до болки в костите и счупвания, проблеми с кръвта и съдовете на сърцето, бъбречни камъни, умствено заболяване и кома.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mipraga

Не приемайте Mipraga, ако сте алергични към синакалцет или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Не приемайте Mipraga, ако имате ниски нива на калций в кръвта. Вашият лекар ще следи нивата на калция в кръвта.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Mipraga.

Преди да започнете да приемате Mipraga, кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали:

- **гърчове** (припадъци или конвулсии). Рискът от появата на гърчове е по-висок, ако преди това сте имали гърчове;
- **чернодробни проблеми;**
- **сърдечна недостатъчност.**

Mipraga намалява нивата на калций. Има съобщения за животозастрашаващи събития и събития с летален изход, свързани с ниски нива на калций (хипокалциемия), при възрастни и деца, лекувани с Mipraga.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако получите някои от следните симптоми, които могат да бъдат признаци на ниски нива на калций: спазми, потрепвания или крампи в мускулите, или изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете, краката или около устата, или гърчове, объркване или загуба на съзнание, докато се лекувате с Mipraga.

Ниските нива на калций може да окажат ефект върху сърдечния ритъм. Кажете на Вашия лекар, ако имате необичайно учестено или силно биене на сърцето, ако имате проблеми със сърдечния ритъм или ако приемате лекарства, за които е известно, че причиняват проблеми със сърдечния ритъм, докато приемате Mipraga.

За допълнителна информация вижте точка 4.

По време на лечението с Mipraga, информирайте Вашия лекар:

- ако започнете или спрете да пушите, тъй като това може да промени начина на действие на Mipraga.

Деца и юноши

Деца под 18 години с паратиреоиден карцином или първичен паратиреоидизъм не трябва да приемат Mipraga.

Ако се лекувате за вторичен хиперпаратиреоидизъм, Вашият лекар трябва да следи нивата на калций преди започване на лечението с Mipraga и по време на лечението с Mipraga. Трябва да информирате Вашия лекар, ако получите някои от признаците на ниски нива на калций, както е описано по-горе.

Важно е да приемате Вашата доза Mipraga, както Ви е казал Вашият лекар.

Други лекарства и Mipraga

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, особено етелкалцетид или други лекарства, които понижават нивото на калций в кръвта.

Не трябва да приемате Mipraga заедно с етелкалцетид.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате следните лекарства.

Лекарства като тези могат да променят действието на Мипрага:

- лекарства за лечение на **кожни и гъбични инфекции** (кетоназол, итраконазол и вориконазол);
- лекарства за лечение на **бактериални инфекции** (телитромицин, рифампицин и ципрофлоксацин);
- лекарство за лечение на **ХИВ** инфекция и СПИН (ритонавир);
- лекарство за лечение на **депресия** (флувоксамин).

Мипрага може да промени действието на лекарства като:

- лекарства за лечение на **депресия** (амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин и кломипрамин);
- лекарство за облекчаване на **кашлица** (декстрометорфан);
- лекарства за лечение на **нарушения в сърдечния ритъм** (флекаинид и пропафенон);
- лекарство за лечение на **високо кръвно налягане** (метопролол).

Мипрага с храна и напитки

Мипрага трябва да се приема с храна или скоро след хранене.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Мипрага не е била изследвана при бременни жени. В случай на бременност, Вашият лекар може да реши да промени Вашето лечение, тъй като Мипрага може да увреди нероденото бебе.

Не е известно дали Мипрага се екскретира в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да прекъснете кърменето или лечението с Мипрага.

Шофиране и работа с машини

Замайване и гърчове са съобщавани от пациенти, приемащи Мипрага. Ако получите такива нежелани реакции, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Мипрага

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви каже колко Мипрага трябва да вземете.

Не поглъщайте капсулите цели. Трябва да отворите капсулите и да приложите цялото съдържание на гранулите. За указания как да използвате Мипрага гранули, прочетете раздела в края на тази листовка.

За да се избегнат грешки при дозирането, различните количества на активното вещество на гранулите не трябва да се смесват.

Гранулите трябва да се приемат със или скоро след хранене.

Мипрага се предлага и като таблетки. Децата, които се нуждаят от дози 30 mg или по-големи, и които могат да гълтат таблетки, може да получават Мипрага таблетки.

Вашият лекар ще взема редовно кръвни проби по време на лечението Ви, за да проследява подобренето и ще коригира Вашата доза, ако е необходимо.

Ако се лекувате за вторичен хиперпаратиреозидизъм

Обичайната начална доза Мимпрага за възрастни е 30 mg (една таблетка) веднъж дневно.

Обичайната начална доза Мимпрага за деца на възраст от 3 години до под 18 години е не повече от 0,20 mg/kg телесно тегло дневно.

Ако се лекувате за паратиреоиден карцином или първичен хиперпаратиреозидизъм

Обичайната начална доза Мимпрага за възрастни е 30 mg (една таблетка) два пъти дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Мимпрага

Ако сте приели повече от необходимата доза Мимпрага, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар. Възможните признаци за предозиране включват изтръпване или мравучкане около устата, мускулни болки или схващания и гърчове.

Ако сте пропуснали да приемете Мимпрага

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте пропуснали доза от Мимпрага, Вие трябва да приемете следващата доза както обикновено.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, информирайте Вашия лекар незабавно:

- Ако получите изтръпване или мравучкане около устата, мускулни болки или крампи и гърчове. Това може да е признак, че нивата на калций при Вас са твърде ниски (хипокалциемия).
- Ако имате подуване на лицето, устните, устата, езика, или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем).

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- гадене и повръщане, тези нежелани реакции обикновено са съвсем леки и не продължават дълго.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- замайване
- усещане за изтръпване или мравучкане (парестезия)
- загуба (анорексия) или намаляване на апетита
- мускулна болка (миалгия)
- слабост (астения)
- обрив
- намалени нива на тестостерон
- високи нива на калий в кръвта (хиперкалиемия)
- алергични реакции (свръхчувствителност)
- главоболие
- гърчове (конвулсии или припадъци)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- инфекция на горните дихателни пътища
- затруднено дишане (диспнея)

- кашлица
- нарушено храносмилане (диспепсия)
- диария
- коремна болка, болка в горната част на корема
- запек
- мускулни спазми
- болка в гърба
- ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия).

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- копривна треска (уртикария)
- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)
- необичайно учестено или силно биене на сърцето, което може да е свързано с ниски нива на калций в кръвта (удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия).

След приемане на Mipraga много малък брой от пациентите със сърдечна недостатъчност са влошили състоянието си и/или са получили ниско кръвно налягане (хипотония).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mipraga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Не съхранявайте Mipraga смесен с храна или течност.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mipraga

- Активно вещество: синакалцет. Всяка капсула съдържа 1 mg, 2,5 mg или 5 mg синакалцет (като хидрохлорид) гранули.
- Други съставки на гранулите:
 - Прежелатинизирано царевично нишесте
 - Микрочистална целулоза
 - Повидон
 - Кросповидон

- Силициев диоксид за дентална употреба
- Обвивката на капсулата съдържа:
- Печатно мастило: черен железен оксид, шеллак, пропиленгликол
 - Желатин
 - Жълт железен оксид (E172) (1 mg и 2,5 mg капсули)
 - Индиго кармин (E132) (1 mg и 5 mg капсули)
 - Титанов диоксид (E172) (1 mg, 2,5 mg и 5 mg капсули)

Как изглежда Mimiraga и какво съдържа опаковката

Mimiraga гранули са бели до почти бели на външен вид и са поставени в капсули за отваряне. Капсулите имат бяло тяло и оцветена капачка, маркирана с “1 mg” (тъмнозелена капачка), “2,5 mg” (жълта капачка) и “5 mg” (синя капачка) от едната страна и с „AMG” от другата страна.

Mimiraga се предлага в бутилки с 1 mg, 2,5 mg или 5 mg капсули, в картонена кутия. Всяка бутилка съдържа 30 капсули.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за приемане на Мiмрага гранули.


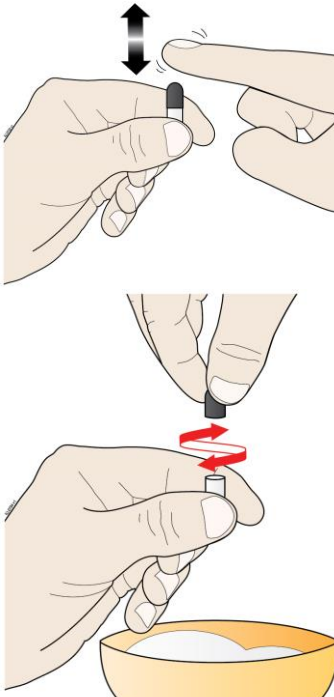
Трябва да се поглъщат само гранулите. Капсулата не е за поглъщане.

Трябва да приемете гранулите с храна или течност. За пациенти, които не могат да гълтат, може да приложите гранулите през тръбичка в стомаха („назогастрална“ или „гастростомна“ сонда, изработена от поливинилхлорид) в малко количество вода (поне 5 ml).

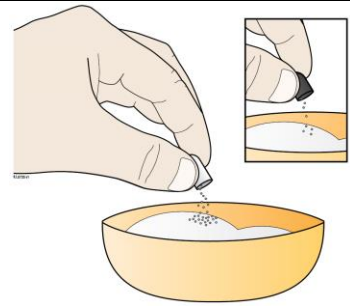
За пациенти, които могат да гълтат, ще имате нужда от:

Малка купа, чаша или лъжица с мека храна (например ябълков кисел или йогурт) или течност (например ябълков сок или адаптирано мляко за кърмачета с бъбречни заболявания). Не се препоръчва използването на вода, тъй като това може да доведе до горчив вкус на лекарството. Количеството храна, което използвате ще зависи от броя на капсулите, които трябва да използвате всеки ден:

- 1 до 3 капсули на ден използвайте най-малко 1 супена лъжица (15 ml)
- 4 до 6 капсули на ден използвайте най-малко 2 супени лъжици (30 ml)

<ul style="list-style-type: none">• Измийте добре ръцете си със сапун и вода.• Проверете дали имате капсулите с правилното количество на активното вещество.• Над чиста работна повърхност извадете от бутилката броя на капсулите, които Вашият лекар или фармацевт Ви е казал да използвате.• Не смесвайте гранули с различно количество на активното вещество, за да избегнете неправилно дозиране.	
<p>За да отворите капсулата:</p> <ul style="list-style-type: none">• Дръжте всяка капсула права (с оцветеното капаче нагоре).• Потупайте леко капсулата, така че съдържанието ѝ да се събере на дъното на капсулата (бялата част на капсулата).• Дръжте капсулата права над меката храна или течност.• Внимателно стиснете горната част и леко завъртете, за да я махнете, като внимавате да не разсипете съдържанието.	

- Изсипете цялото съдържание от дъното на капсулата върху храната или течността.
- Уверете се, че останалото съдържание от горната част също е изсипано върху храната или течността.



Изхвърлете капсулите.



Приемете веднага цялото количество храна или течност. Ако сте използвали храна, за да приемете Митрага гранули, изпийте нещо след това, за да е сигурно, че цялото лекарство е погълнато.