

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mimpara 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Mimpara 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Mimpara 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Mimpara 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 2,74 mg laktoosia.

### Mimpara 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 5,47 mg laktoosia.

### Mimpara 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 8,21 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

### Mimpara 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanvihreä soikea (noin 9,7 mm pitkä ja 6,0 mm leveä) kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”AMG” ja toisella puolella ”30”.

### Mimpara 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanvihreä soikea (noin 12,2 mm pitkä ja 7,6 mm leveä) kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”AMG” ja toisella puolella ”60”.

### Mimpara 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanvihreä soikea (noin 13,9 mm pitkä ja 8,7 mm leveä) kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”AMG” ja toisella puolella ”90”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset*

Loppuvaiheen munuaistautiin liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon aikuisille dialyysipotilaille.

##### *Pediatriset potilaat*

Sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon yli 3-vuotiaille dialyysihoidossa oleville loppuvaiheen munuaistautia sairastaville lapsille, joiden sekundaarinen hyperparatyreoosi ei pysy riittävän hyvin tasapainossa tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.4).

Mimparaa voidaan käyttää osana kokonaishoitoa, johon tarpeen mukaan sisältyy fosfaatinsojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita (ks. kohta 5.1).

#### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi aikuisilla

Hyperkalsemian vähentämiseen aikuisille potilaille, joilla on:

- lisäkilpirauhasen syöpä.
- primaarinen hyperparatyreoosi ja joilla lisäkilpirauhasen poisto olisi aiheellinen seerumin kalsiumarvojen perusteella (voimassa olevien hoitosuosituksen mukaan) mutta poistoleikkaus ei ole kliinisesti tarkoituksenmukainen tai se on vasta-aiheinen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat*

Aikuisten suositeltu aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Mimpara-annos titrataan 2–4 viikon välein enintään annokseen 180 mg kerran vuorokaudessa, kunnes saavutetaan lisäkilpirauhashormonin (PTH) tavoitetaso, joka on dialyysipotilaille 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) intaktin PTH:n (iPTH) määrittystä käytettäessä. PTH on määritettävä aikaisintaan 12 tunnin kuluttua Mimpara-annoksesta. Tämänhetkisiin hoitosuosituksiin olisi perehdyttävä.

PTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Ylläpito-hoidon aikana PTH on tarkistettava noin 1–3 kuukauden välein. PTH-määrittäminen voi perustua joko intaktin PTH:n tai biointaktin PTH:n mittaukseen. Mimpara ei muuta intaktin ja biointaktin PTH:n välistä suhdetta.

##### *Annoksen säätäminen seerumin kalsiumarvojen perusteella*

Korjattu seerumin kalsiumarvo on määritettävä ja sitä on seurattava. Sen on oltava viitealueen alarajalla tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen Mimpara-annoksen antamista (ks. kohta 4.4). Kalsiumin viitearvot voivat vaihdella paikallisen laboratorion käyttämistä menetelmistä riippuen.

Annosta titrattaessa seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava usein, ja aina 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annostuksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Jos korjattu seerumin kalsiumarvo laskee tason 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) alapuolelle ja/tai potilaalla on hypokalsemian oireita, suositellaan seuraavia toimenpiteitä:

<b>Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita</b>	<b>Suosituks</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai potilaalla on hypokalsemian kliinisiä oireita	Seerumin kalsiumpitoisuutta voidaan suurentaa kliinisen harkinnan mukaan joko antamalla kalsiumia sisältäviä fosfaatinsitoja tai D-vitamiinivalmisteita ja/tai muuttamalla dialyysinesteen kalsiumpitoisuutta.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai hypokalsemian oireet jatkuvat, vaikka seerumin kalsiumpitoisuutta on yritetty suurentaa	Mimpara-annosta pienennetään tai hoito keskeytetään.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai hypokalsemian oireet jatkuvat eikä D-vitamiiniannosta voida suurentaa	Mimpara-hoito keskeytetään, kunnes seerumin kalsiumarvo on noussut tasolle 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ja/tai hypokalsemian oireet ovat hävinneet. Mimpara-hoito aloitetaan uudelleen käyttäen seuraavaa pienempää annosta.

#### *Pediatriset potilaat*

Korjatun seerumin kalsiumarvon on oltava ikäspesifisen viitealueen ylemmällä alueella tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen Mimpara-annoksen antamista, ja sitä on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4). Kalsiumin viitearvot vaihtelevat paikallisen laboratorion käyttämistä menetelmistä ja lapsen/potilaan iästä riippuen.

Suosittelu aloitusannos  $\geq 3$  - < 18-vuotiaille lapsille on  $\leq 0,20$  mg/kg kerran vuorokaudessa potilaan kuivapainon mukaan (ks. taulukko 1).

Annosta voidaan suurentaa iPTH:n halutun tavoitetason saavuttamiseksi. Annosta nostetaan käytettävissä olevia peräkkäisiä annostasoja noudattaen (ks. taulukko 1) 4 viikon välein tai harvemmin. Annos voidaan nostaa enintään tasolle 2,5 mg/kg/vrk, kuitenkin enintään 180 mg:n vuorokausiannokseen.

**Taulukko 1. Mimparan vuorokausiannos lapsipotilaille**

<b>Potilaan kuivapaino (kg)</b>	<b>Aloitusannos (mg)</b>	<b>Käytettävissä olevat peräkkäiset annostasot (mg)</b>
10 - < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 ja 15
$\geq 12,5$ - < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 ja 30
$\geq 25$ - < 36	5	5, 10, 15, 30 ja 60
$\geq 36$ - < 50		5, 10, 15, 30, 60 ja 90
$\geq 50$ - < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 ja 120
$\geq 75$	15	15, 30, 60, 90, 120 ja 180

#### *Annoksen säätäminen PTH-arvojen perusteella*

PTH-arvot on määritettävä vähintään 12 tuntia Mimpara-annoksen jälkeen, ja iPTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

Annosta on säädettävä iPTH-arvojen perusteella seuraavasti:

- Jos iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja  $\geq$  100 pg/ml (10,6 pmol/l), Mimpara-annos lasketaan seuraavaan pienempään annokseen.
- Jos iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Mimpara-hoito keskeytetään, ja kun iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l), Mimpara aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos Mimpara-hoito on ollut keskeytettynä yli 14 vuorokautta, se on aloitettava uudelleen suositeltua aloitusannosta käyttäen.

*Annoksen säätäminen seerumin kalsiumarvojen perusteella*

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

Seerumin kalsiumpitoisuus tulisi tarkistaa kerran viikossa, kun ylläpitoannos on määritetty. Lapsipotilaiden seerumin kalsiumarvojen on pysyttävä viitealueella. Jos seerumin kalsiumpitoisuus laskee viitealueen alapuolelle tai jos ilmaantuu hypokalsemian oireita, annosta on säädettävä asianmukaisesti taulukossa 2 kuvattuja vaiheita noudattaen:

**Taulukko 2. Annoksen säätäminen  $\geq$  3 - < 18-vuotiaille lapsipotilaille**

<b>Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita</b>	<b>Suosituks</b>
Korjattu seerumin kalsium on iänmukaisen viitealueen alarajalla tai sen alapuolella <u>tai</u> jos esiintyy hypokalsemian oireita, kalsiumarvosta riippumatta.	Mimpara-hoito lopetetaan.*  Annetaan kalsiumvalmisteita, kalsiumia sisältäviä fosfaatinisitojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita kliinisen tarpeen mukaan.
Seerumin korjattu kokonaiskalsiumarvo on iänmukaisen viitealueen alarajan yläpuolella <u>ja</u>  hypokalsemian oireet ovat hävinneet.	Aloitetaan hoito uudelleen seuraavalla pienemmällä annoksella. Jos Mimpara-hoito on ollut keskeytettynä yli 14 vuorokautta, se on aloitettava uudelleen suositeltua aloitusannosta käyttäen.  Jos potilas on saanut pienintä annosta (1 mg/vrk) ennen hoidon keskeyttämistä, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella (1 mg/vrk).

\* Jos hoito on lopetettu, korjattu seerumin kalsium on määritettävä 5–7 vuorokauden kuluessa

Mimparan turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa ei ole varmistettu. Tiedot ovat riittämättömät.

### Siirtyminen etelkalsetidihoidosta Mimpara-hoitoon

Etelkalsetidin vaihtamista Mimparaan ja lääkityskatkon riittävää pituutta ei ole tutkittu potilailla. Mimpara-hoitoa ei saa aloittaa potilaille, ennen kuin etelkalsetidihoidon lopettamisen jälkeen on tehty vähintään kolme hemodialyysia. Tässä vaiheessa on mitattava seerumin kalsium. Varmista ennen Mimparan käytön aloittamista, että seerumin kalsiumpitoisuus on viitealueella (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

*Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat*

Mimparan suositeltu aloitusannos aikuisille on 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Mimpara-annos titrataan 2–4 viikon välein seuraavaa järjestystä noudattaen: 30 mg kahdesti vuorokaudessa, 60 mg kahdesti vuorokaudessa, 90 mg kahdesti vuorokaudessa ja 90 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa tarpeen mukaan, kunnes seerumin kalsiumpitoisuus laskee viitealueen ylärajalle tai sen alapuolelle. Kliinisisä tutkimuksissa käytetty enimmäisannostus oli 90 mg neljästi vuorokaudessa.

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava 2–3 kuukauden välein, kun ylläpitoannos on määritetty. Kun Mimpara-annostus on titrattu enimmäisannokseen, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti. Mimpara-hoidon lopettamista on harkittava, ellei seerumin kalsiumarvon lasku pysy kliinisesti merkittäväällä tasolla (ks. kohta 5.1).

#### *Pediatriset potilaat*

Mimparan turvallisuutta ja tehoa lasten lisäkilpirauhasen syövän ja primaarisen hyperparatyreoosin hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Aloitusannoksen säätö ei ole tarpeen. Mimparan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja hoitoa on seurattava tarkoin annosta titrattaessa ja hoidon jatkuessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata eikä jakaa.

Mimpara on suositeltavaa ottaa ruoan kanssa tai heti aterian jälkeen, sillä tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseetin hyötyosuus suurenee, kun se otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Mimpara on saatavana myös lapsipotilaille tarkoitettuina rakeina. Lapsille, jotka tarvitsevat pienempiä kuin 30 mg:n annoksia tai jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on annettava Mimpara-rakeita.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hypokalsemia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Seerumin kalsium

Mimpara-hoitoa saaneilla aikuis- ja lapsipotilailla on raportoitu hypokalsemiaan liittyneitä hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita haittatapahtumia. Hypokalsemian oireita voivat olla parestesiat, lihaskipu, lihaskrampit, tetania ja kouristukset. Seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen voi myös pidentää QT-aikaa, mikä voi altistaa hypokalsemiasta johtuville kammioperäisille rytmihäiriöille. QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä on raportoitu sinakalseettihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on muita QT-aikaa pidentäviä riskitekijöitä, kuten tiedossa oleva synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa.

Koska sinakalseetti pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta, potilaita on seurattava tarkoin hypokalsemian ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.2). Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

#### *Aikuiset*

Mimpara-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan seerumin (albumiinikorjattu) kalsiumpitoisuus on viitealueen alapuolella.

Kun Mimparaa annettiin kroonista munuaistautia sairastaville dialyysipotilaille, noin 30 prosentilla potilaista seerumin kalsium laski vähintään kerran arvon 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) alapuolelle.

### *Pediatriiset potilaat*

Mimpara-hoitoa voidaan antaa sekundaarisen hyperparatyreosin hoitoon vain  $\geq 3$ -vuotiaille dialyysihoidossa oleville loppuvaiheen munuaistautia sairastaville lapsille, joiden sekundaarinen hyperparatyreosi ei pysy riittävän hyvin tasapainossa tavanomaisella hoidolla ja joiden seerumin kalsiumpitoisuus on ikäspesifisen viitealueen ylemmällä alueella tai sen yläpuolella.

Seerumin kalsiumpitoisuutta (ks. kohta 4.2) ja potilaan hoitomyöntyvyyttä on seurattava tarkoin sinakalseettihoidon aikana. Sinakalseettihoitoa ei saa aloittaa eikä annosta saa suurentaa, jos hoitomyöntyvyyden epäillään olevan huono.

Ennen sinakalseettihoidon aloittamista ja hoidon aikana on punnittava hoidon riskejä ja hyötyjä ja arvioitava potilaan kykyä noudattaa hypokalsemiariskin seurantaa ja hallintaa koskevia suosituksia.

Lapsipotilaille ja/tai heistä huolehtiville henkilöille on kerrottava hypokalsemian oireista ja selitettävä, että on hyvin tärkeää noudattaa ohjeita, jotka koskevat seerumin kalsiumarvojen seurantaa, lääkkeen annostusta ja antotapaa.

### *Kroonista munuaistautia sairastavat potilaat, jotka eivät ole dialyysihoidossa*

Sinakalseettia ei ole tarkoitettu kroonista munuaistautia sairastaville potilaille, jotka eivät ole dialyysihoidossa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseettia saavista kroonista munuaistautia sairastavista aikuisista potilaista niillä, jotka eivät ole dialyysihoidossa, on suurempi hypokalsemian (seerumin kalsium  $< 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l)) vaara kuin niillä, jotka ovat dialyysihoidossa, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumin lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

### Kouristuskohtaukset

Mimpara-hoitoa saavilla potilailla on todettu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Merkittävä seerumin kalsiumpitoisuuden lasku lisää kouristusalttiutta. Siksi Mimpara-hoitoa saavien potilaiden seerumin kalsiumpitoisuuksia on seurattava tarkoin, varsinkin jos potilaalla on aikaisemmin ollut kouristelutaipumusta.

### Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista on raportoitu potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten syy-yhteyttä sinakalseettiin ei voitu täysin sulkea pois, ja ne voivat liittyä seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen (ks. kohta 4.8).

### Yhteiskäyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Mimparan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa jotakin muuta lääkettä, jonka tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta. Seerumin kalsiumarvoja on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Mimpara-hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkalsetidiä. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan hypokalsemiaan.

### Yleiset

Potilaalle saattaa kehittyä adynaaminen luutauti, jos PTH-pitoisuus on jatkuvasti pienempi kuin noin 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan verrattuna intaktin PTH:n määrittämisessä. Jos Mimpara-hoitoa saavien potilaiden PTH-arvo laskee suositellun tavoitealueen alapuolelle, Mimparan ja/tai D-vitamiinivalmisteiden annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava.

### Testosteronipitoisuus

Loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden testosteronipitoisuus on usein viitealueen alapuolella. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli loppuvaiheen munuaistautia sairastavia aikuisia

dialyysipotilaita, Mimpara-hoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden laskun mediaani oli 31,3 % ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden 16,3 % kuuden hoitokuukauden aikana. Tämän tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa Mimpara-hoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden ja testosteronin kokonaispitoisuuden lasku ei enää lisääntynyt 3 vuoden jakson aikana. Seerumin testosteronipitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### Maksan vajaatoiminta

Sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla 2–4 kertaa suurempi kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pughin luokitus) yhteydessä, joten Mimparan käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa ja hoitoa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Lääkevalmisteet, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta

Jos Mimparan kanssa käytetään muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta, hypokalsemian vaara saattaa suurentua (ks. kohta 4.4). Mimpara-hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkalsetidiä (ks. kohta 4.4).

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymien välityksellä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa) sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Mimpara-annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Mimparaa saava potilas aloittaa tai lopettaa sellaisten lääkkeiden käytön, jotka ovat tämän entsyymien voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsoli, itraakonatsoli, telitromysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri) tai indusioijia (esim. rifampisiini).

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että sinakalseetti metaboloituu osittain CYP1A2:n välityksellä. Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä: sinakalseetin puhdistuman havaittiin olevan 36–38 % suurempi tupakoitsijoilla kuin tupakoimattomilla. CYP1A2-estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) vaikutusta sinakalseetin pitoisuuteen plasmassa ei ole tutkittu. Annoksen säätö voi olla tarpeen, jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin tai jos samanaikainen hoito voimakkaalla CYP1A2:n estäjällä aloitetaan tai lopetetaan.

#### *Kalsiumkarbonaatti*

Kalsiumkarbonaatin (1500 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

#### *Sevelameeri*

Sevelameerin (2400 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

#### *Pantopratsoli*

Pantopratsolin (80 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

#### Sinakalseetin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Sytokromi P450 2D6 -entsyymien (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet: Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää,



jos Mimparaa annetaan yhdessä sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymin välityksellä (esim. flekainidi, propafenoni, metoprololi, desipramiini, nortriptyliini, klomipramiini).

*Desipramiini:* Pääasiassa CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan trisyklisen masennuslääkkeen desipramiinin pitoisuus suureni merkitsevästi, 3,6-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli 3,0–4,4) nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, kun sinakalseettia (90 mg kerran vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti desipramiinin (50 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.

*Dekstrometorfaani:* Toistuvina 50 mg:n annoksina annettu sinakalseetti suurensi 30 mg:n annoksena annetun (pääasiassa CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan) dekstrometorfaanin AUC-arvon 11-kertaiseksi nopeilla CYP2D6-metaboloijilla.

*Varfariini:* Sinakalseetin toistuvat oraaliset annokset eivät vaikuttaneet varfariinin farmakokinetiikkaan eivätkä farmakodynamiikkaan (tromboplastiiniajan ja hyytymistekijä VII:n perusteella mitattuna).

Sinakalseetti ei vaikuta R- eikä S-varfariinin farmakokinetiikkaan, eikä sen toistuva annostelu potilaille aiheuta autoinduktiota, mikä osoittaa, ettei sinakalseetti indusoi ihmisen CYP3A4-, CYP1A2- eikä CYP2C9-entsyymiä.

*Midatsolaami:* Sinakalseetin (90 mg) samanaikainen käyttö suun kautta annetun CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatin midatsolaamin (2 mg) kanssa ei muuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaa. Nämä tiedot viittaavat siihen, ettei sinakalseetti vaikuttaisi niiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka metaboloituvat CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä, kuten tietyt immunosuppressorit, siklosporiini ja takrolimuusi mukaan luettuina.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja sinakalseetin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria vaikutuksia tiineyteen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Tiineiden rottien ja kaniinien tutkimuksissa ei havaittu alkio-/sikiötoksisuutta, lukuun ottamatta rotilla havaittua sikiöiden painon laskua annostasoilla, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoille (ks. kohta 5.3). Mimparaa voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sinakalseetti ihmisen rintamaitoon. Sinakalseetti erittyy imettävien rottien maitoon, ja maidon ja plasman lääkeainepitoisuuden suhde on suuri. Kun hyödyt ja haitat on arvioitu huolellisesti, joko imettäminen tai Mimpara-hoito on lopetettava.

##### Hedelmällisyys

Sinakalseetin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Mimpara-valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska tätä lääkevalmistetta saavilla potilailla on raportoitu huimausta ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

#### *Sekundaarinen hyperparatyreoosi, lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi*

Lumekontrolloiduista tutkimuksista ja yhden hoitohaaran tutkimuksista saatujen tietojen perusteella sinakalseettia saaneiden potilaiden yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu. Pahoinvointi ja oksentelu olivat useimmilla potilailla lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä. Pääasialliset hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu.

### Haittavaikutustaulukko

Alla luetellaan lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja yhden hoitohaaran tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden sinakalseettihoitoon arvioitiin näytön perusteella olevan vähintään mahdollinen. Luokituksessa noudatetaan seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

Haittavaikutusten ilmaantuvuus kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Yleinen <sup>*</sup>	Yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Yleinen	Kouristuskohtaukset <sup>†</sup> Heitehuimaus Parestesiat Päänsärky
Sydän	Tuntematon <sup>*</sup>	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen <sup>†</sup> QT-ajan piteneminen ja kammioeräiset rytmihäiriöt hypokalsemian seurauksena <sup>†</sup>
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Ylähengitysteiden infektio Hengenahdistus Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu
	Yleinen	Dyspepsia Ripuli Vatsakipu Ylävatsakipu Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu Lihaskouristukset Selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Tutkimukset	Yleinen	Hypokalsemia <sup>†</sup> Hyperkalemia Pienentynyt testosteronipitoisuus <sup>†</sup>

<sup>†</sup>ks. kohta 4.4

\*ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

#### *Yliherkkyysoireet*

Mimparan markkinoille tulon jälkeen on havaittu yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa ja nokkosihottumaa. Yksittäisten suositeltujen termien, kuten angioedeeman ja nokkosihottuman, yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista.

#### *Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen*

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on raportoitu idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista sinakalseettia saaneilla potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista.

#### *Hypokalsemian aiheuttama QT-ajan piteneminen ja kammioperäiset rytmihäiriöt*

Mimparan markkinoille tulon jälkeen on todettu hypokalsemian aiheuttamaa QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Näiden yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Mimparan turvallisuutta arvioitiin loppuvaiheen munuaistautila sairastavien dialyysihoidossa olevien lapsipotilaiden sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa kahdessa satunnaistetussa vertailututkimuksessa ja yhdessä yhden hoitohaaran tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Kaikista lapsipotilaista, jotka saivat sinakalseettia kliinisissä tutkimuksissa, 19:llä (24,1 %; 64,5/100 potilasvuotta) todettiin hypokalsemia haittatapahtumana vähintään kerran. Kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin vaikeaan hypokalsemiaan liittynyt lapsipotilaan kuolemantapaus (ks. kohta 4.4).

Mimparaa voidaan antaa lapsipotilaille vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa lapselle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Aikuisille dialyysipotilaille on annettu annoksia, jotka on titrattu tasolle 300 mg kerran vuorokaudessa, eikä haittavaikutuksia ole esiintynyt. Kliinisessä tutkimuksessa dialyysihoidossa olevalle lapsipotilaille annettiin vuorokausiannoksena 3,9 mg/kg, joka aiheutti potilaalle lievää mahakipua, pahoinvointia ja oksentelua.

Mimparan yliannos voi johtaa hypokalsemiaan. Yliannostapauksissa on seurattava hypokalsemiaan viittaavia oireita ja löydöksiä, ja hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Koska sinakalseetti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei ole tehokas hoito yliannostapauksissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumtasapainoon vaikuttavat valmisteet, lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkeaineet. ATC-koodi: H05BX01.

#### Vaikutusmekanismi

Lisäkilpirauhasen pääsolun pinnalla oleva kalsiumia aistiva reseptori on tärkein PTH:n erityistä säätelevä tekijä. Sinakalseetti on kalsimimeettinen aine, joka pienentää suoraan PTH-pitoisuutta lisäämällä kalsiumia aistivan reseptorin herkkyyttä solunulkoiselle kalsiumille. PTH:n vähenemiseen liittyy samanaikainen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen.

PTH:n väheneminen on sidoksissa sinakalseetin pitoisuuteen.

Kun vakaa tila on saavutettu, seerumin kalsiumpitoisuus pysyy samana koko annosvälin ajan.

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset*

Kolmessa 6 kuukauden kliinisessä lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana loppuvaiheen munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita, joilla oli hallitsematon sekundaarinen hyperparatyreoosi (n = 1136). Demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat verrattavissa sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavien dialyysipotilaiden populaation vastaaviin ominaisuuksiin. Intaktin PTH:n lähtöarvojen keskiarvo oli näiden kolmen tutkimuksen sinakalseettiryhmissä 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja lumeryhmissä 683 pg/ml (72,4 pmol/l). Tutkimukseen otettaessa 66 % potilaista sai D-vitamiinivalmisteita ja > 90 % sai fosfaattisitojia. Intaktin PTH:n pitoisuus, seerumin kalsium-fosforitulo (Ca x P) sekä kalsium- ja fosforipitoisuus pienenevät merkittävästi sinakalseettia saaneilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin, jotka saivat tavanomaista hoitoa. Tulokset olivat yhtäpitävät kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Primaarisen päätetapahtuman (niiden potilaiden osuus, joilla intakti PTH oli  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l)), saavutti näissä kolmessa tutkimuksessa 41 %, 46 % ja 35 % sinakalseettia saaneista potilaista ja 4 %, 7 % ja 6 % lumevalmistetta saaneista potilaista. Intaktin PTH:n pitoisuus laski  $\geq 30$  % noin 60 prosentilla sinakalseettia saaneista potilaista, ja tämä vaikutus oli johdonmukainen intaktin PTH:n lähtöarvosta riippumatta. Seerumin Ca x P -tulo laski keskimäärin 14 %, kalsiumarvo keskimäärin 7 % ja fosforiarvo keskimäärin 8 %.

Intaktin PTH:n ja Ca x P -tulon lasku säilyi ainakin 12 hoitokuukauden ajan. Sinakalseetti pienensi intaktin PTH:n pitoisuutta, Ca x P -tuloa sekä kalsiumin ja fosforin pitoisuutta intaktin PTH:n tai Ca x P -tulon lähtöarvosta, dialyysityypistä (PD tai HD), dialyysin kestosta ja D-vitamiinivalmisteiden käytöstä riippumatta.

PTH-pitoisuuden vähenemiseen liittyi luun aineenvaihdunnan mittareiden (luuspesifinen alkalinen fosfaasi, N-telopeptidi, luun vaihdunta ja luufibroosi) ei-merkittävä lasku. Kuusi ja 12 kuukautta kestäneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista tehtyjen post hoc -analyysien mukaan luunmurtumien ja lisäkilpirauhasen poiston Kaplan–Meier-estimaatit olivat pienemmät sinakalseettia saaneessa ryhmässä kuin vertailuryhmässä.

Tutkimukset osoittivat, että kun sinakalseettia annettiin potilaille, joilla oli krooninen munuaistauti ja sekundaarinen hyperparatyreoosi mutta jotka eivät olleet dialyysihoidossa, PTH-arvot laskivat samassa määrin kuin dialyysipotilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja sekundaarinen hyperparatyreoosi. Hoidon tehoa, turvallisuutta, optimaalisia annoksia ja hoitotavoitteita ei kuitenkaan ole vahvistettu niiden munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, jotka eivät vielä ole dialyysihoidossa. Nämä tutkimukset osoittavat, että hypokalsemian vaara on suurempi niillä sinakalseettia saavilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, jotka eivät ole dialyysihoidossa,

kuin sinakalseettia saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysipotilailla, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumin lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

EVOLVE-tutkimus (EVALuation Of CinacalceT Therapy to Lower CardioVascular Events) oli satunnaistettu kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa sinakalseetin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin verrattiin lumevalmisteseen. Tutkimuksessa oli mukana 3883 potilasta, joilla oli sekundaarinen hyperparatyreoosi ja dialyysihoidon vaativa krooninen munuaistauti. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista tavoitettaan eli kokonaiskuolleisuuden tai sydän- ja verisuonitapahtumien (joihin kuuluivat sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai perifeerinen verisuonitapahtuma) riskin vähenemistä ei pystytty osoittamaan (vaarasuhde (HR) 0,93, 95 %:n luottamusväli 0,85–1,02,  $p = 0,112$ ). Toissijaisessa analyysissä, jossa otettiin huomioon potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa, vaarasuhde ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman osalta oli 0,88 ja 95 %:n luottamusväli 0,79–0,97.

### *Pediatriset potilaat*

Sinakalseetin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavien dialyysihoidossa olevien lapsipotilaiden sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa kahdessa satunnaistetussa vertailututkimuksessa ja yhdessä yhden hoitohaaran tutkimuksessa.

Tutkimus 1 oli lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa 43 potilaalle (ikäjakauma 6 - < 18 vuotta) annettiin satunnaistetusti joko sinakalseettia ( $n = 22$ ) tai lumevalmistetta ( $n = 21$ ). Tutkimukseen kuului 24 viikon annoksenmääritysjakso ja sen jälkeen 6 viikon tehonarviointivaihe sekä 30 viikon avoin jatkovaihe. Potilaiden keski-ikä lähtötilanteessa oli 13 vuotta (vaihteluväli 6–18 vuotta). Suurin osa potilaista (91 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmässä 757,1 (440,1) pg/ml ja lumeryhmässä 795,8 (537,9) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmässä 9,9 (0,5) mg/dl ja lumeryhmässä 9,9 (0,6) mg/dl. Sinakalseetin suurimpien vuorokausiannosten keskiarvo oli 1,0 mg/kg/vrk.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman (plasman iPTH-arvojen keskiarvon lasku  $\geq 30$  % lähtötasosta tehonarviointivaiheen aikana, viikoilla 25–30), oli sinakalseettiryhmässä 55 % ja lumeryhmässä 19,0 % ( $p = 0,02$ ). Seerumin kalsiumpitoisuuksien keskiarvot olivat tehonarviointivaiheen aikana viitealueella sinakalseettiryhmässä. Tämä tutkimus lopetettiin enneaikaisesti vaikean hypokalsemian aiheuttaman kuolemantapauksen vuoksi sinakalseettiryhmässä (ks. kohta 4.8).

Tutkimus 2 oli avoin tutkimus, jossa 55 potilaalle (ikäjakauma 6 - < 18 vuotta; keski-ikä 13 vuotta) annettiin satunnaistetusti sinakalseettia tavanomaisen hoidon lisäksi ( $n = 27$ ) tai pelkkää tavanomaista hoitoa ( $n = 28$ ). Suurin osa potilaista (75 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 946 (635) pg/ml ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 1228 (732) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl. Yhteensä 25 potilasta sai vähintään yhden annoksen sinakalseettia, ja sinakalseetin suurimpien vuorokausiannosten keskiarvo oli 0,55 mg/kg/vrk. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaansa (plasman iPTH-arvojen keskiarvon lasku  $\geq 30$  % lähtötasosta tehonarviointivaiheen aikana, viikoilla 17–20). Plasman iPTH-arvojen keskiarvo laski  $\geq 30$  % lähtötasosta tehonarviointijakson aikana 22 prosentilla potilaista sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä ja 32 prosentilla potilaista pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Tutkimus 3 oli 26 viikon avoin, yhden hoitohaaran turvallisuustutkimus, jossa potilaiden ikäjakauma oli 8 kuukautta - < 6 vuotta (keski-ikä 3 vuotta). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän korjattua QT-aikaa. Potilaiden kuivapainon keskiarvo lähtötilanteessa oli 12 kg. Sinakalseetin aloitusannos oli 0,20 mg/kg. Suurin osa potilaista (89 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa.

Yhteensä 17 potilasta sai vähintään yhden annoksen sinakalseettia, ja 11 potilasta sai hoitoa vähintään 12 viikon ajan. Yhdenkään potilaan korjattu seerumin kalsium ei ollut < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) 2–5-vuotiaiden ikäryhmässä. Intaktin PTH:n pitoisuudet laskivat  $\geq 30$  % lähtötasosta 71 prosentilla (12/17) tutkimukseen osallistuneista potilaista.

### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Yhdessä tutkimuksessa sinakalseettia annettiin 46 aikuiselle potilaalle (29:llä oli lisäkilpirauhasen syöpä ja 17:llä primaarinen hyperparatyreoosi ja vaikea hyperkalsemia ja lisäkilpirauhasen poisto oli epäonnistunut tai se oli vasta-aiheinen) enintään 3 vuoden ajan (lisäkilpirauhasen syöpää sairastaville potilaille keskimäärin 328 vuorokautta ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaville keskimäärin 347 vuorokautta). Sinakalseetin annostus oli vähintään 30 mg kahdesti vuorokaudessa ja enintään 90 mg neljästi vuorokaudessa. Tutkimuksen primaarinen päätetapahtuma oli seerumin kalsiumarvon lasku  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Potilailla, joilla oli lisäkilpirauhasen syöpä, seerumin kalsiumin keskiarvo laski arvosta 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) arvoon 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), ja primaarista hyperparatyreoosia sairastavien potilaiden seerumin kalsium laski arvosta 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) arvoon 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). Lisäkilpirauhasen syöpää sairastaneista 29 potilaasta 18:lla (62 %) ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaneista 17 potilaasta 15:llä (88 %) seerumin kalsium laski  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

28 viikon lumevertailututkimukseen otettiin mukaan 67 primaarista hyperparatyreoosia sairastavaa aikuista potilasta, jotka täyttivät lisäkilpirauhasen poiston kriteerit seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden perusteella ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) mutta  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)) mutta joille ei voitu tehdä poistoleikkausta. Sinakalseetin aloitusannos oli 30 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja annos titrattiin tasolle, joka piti seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden viitealueella. Merkitsevästi suurempi osa sinakalseettia (75,8 %) kuin lumevalmistetta (0 %) saaneista potilaista saavutti seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvon  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l), ja merkitsevästi suuremmalla osalla sinakalseettia (84,8 %) kuin lumevalmistetta (5,9 %) saaneista potilaista seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvo laski lähtötasosta  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen Mimpara-annoksen jälkeen. Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos Mimpara otetaan ruoan kanssa, sinakalseetin hyötyosuus suurenee noin 50–80 %. Plasman sinakalseettipitoisuuden suureneminen on riippumaton ruoan rasvapitoisuudesta.

Jos annos oli suurempi kuin 200 mg, imeytyminen saturoitui, mikä johtui todennäköisesti huonosta liukoisuudesta.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on suuri (noin 1000 litraa), mikä viittaa voimakkaaseen jakautumiseen. Sinakalseetti sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu vain hyvin vähäisessä määrin punasoluihin.

Imeytymisen jälkeen sinakalseettipitoisuudet pienenevät kaksivaiheisesti. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia ja loppuvaiheen puoliintumisaika 30–40 tuntia. Vakaan tilan sinakalseettipitoisuus saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä. Sinakalseetin farmakokinetiikka ei muutu ajan myötä.

## Biotransformaatio

Sinakalseetti metaboloituu useiden entsyymien välityksellä. Näistä tärkeimmät ovat CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2:n osuutta ei ole selvitetty tarkemmin kliinisesti). Merkittävimmät verenkierrassa tavattavat metaboliitit ovat inaktiivisia.

*In vitro* -tutkimusten perusteella sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä, mutta kliinisinä pitoisuuksina se ei estä muiden CYP-entsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n, toimintaa eikä myöskään induoi CYP1A2:n, CYP2C19:n eikä CYP3A4:n toimintaa.

## Eliminaatio

Terveille tutkittaville annettu radioaktiivisesti merkitty 75 mg:n sinakalseettiannos metaboloitui nopeasti ja tehokkaasti ensin hapettumalla ja sen jälkeen konjugoitumalla. Metaboliittien erittyminen munuaisten kautta oli radioaktiivisen annoksen tärkein eliminaatiotie. Noin 80 % annoksesta erittyi virtsaan ja 15 % ulosteeseen.

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sinakalseetin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot suurenevät lähes lineaarisesti annosalueella 30–180 mg kerran vuorokaudessa.

## Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

PTH-pitoisuus alkaa pienentyä pian annoksen ottamisen jälkeen ja saavuttaa pohjalukeman 2–6 tunnin kuluttua annoksesta, eli samaan aikaan kun sinakalseetin  $C_{max}$ -arvo saavutetaan. Kun sinakalseetin pitoisuus alkaa jälleen pienentyä, PTH-arvo nousee, kunnes annoksen ottamisesta on kulunut 12 tuntia, minkä jälkeen PTH:n suppressio pysyy jokseenkin vakaana vuorokauden pituisen annosvälin loppuun asti. Mimaralla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa PTH-pitoisuus mitattiin annosvälin lopussa.

*Iäkkäät:* Sinakalseetin farmakokineetiikassa ei ole havaittu potilaan ikään liittyviä kliinisesti merkittäviä muutoksia.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Sinakalseetin farmakokineettinen profiili on lievää, kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja hemodialyysi- ja peritoneaalidialyysipotilailla samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä.

*Maksan vajaatoiminta:* Lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut mainittavasti sinakalseetin farmakokineetiikkaan. Sinakalseetin keskimääräinen AUC-arvo oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 2 kertaa suurempi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 4 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta on normaali. Sinakalseetin puoliintumisajan keskiarvo pitenee kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä 33 % ja vaikean vajaatoiminnan yhteydessä 70 %. Maksan toiminnan heikkeneminen ei vaikuta sinakalseetin sitoutumiseen plasman proteiineihin. Koska jokaisen potilaan annos titrataan turvallisuutta ja tehoa mittaavien parametrien perusteella, annostusta ei tarvitse erikseen muuttaa maksan vajaatoiminnan perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Sukupuoli:* Sinakalseetin puhdistuma saattaa olla pienempi naisilla kuin miehillä. Koska annokset titrataan jokaiselle potilaalle yksilöllisesti, annostusta ei tarvitse erikseen muuttaa sukupuolen perusteella.

*Pediatriiset potilaat:* Sinakalseetin farmakokineetiikkaa tutkittiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysihoidossa olevilla 3–17-vuotiailla lapsipotilailla. Kun sinakalseettia annettiin suun kautta kerta-annoksena ja toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa, plasman sinakalseettipitoisuudet

(annoksen ja painon mukaan normalisoidut  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot) olivat samalla tasolla kuin aikuisilla potilailla todetut pitoisuudet.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin demografisten ominaisuuksien vaikutuksia. Tässä analyysissä iällä, sukupuolella, etnisellä taustalla, kehon pinta-alalla ja painolla ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta sinakalseetin farmakokinetiikkaan.

*Tupakointi:* Sinakalseetin puhdistuma on tupakoitsijoilla suurempi kuin tupakoimattomilla, mikä johtuu todennäköisesti CYP1A2-välitteisen metabolian induktiosta. Jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin, sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa muuttua ja annoksen säätö voi olla tarpeen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sinakalseetti ei ollut teratogeeninen kaniineille annoksena, joka oli AUC-arvon perusteella 0,4-kertainen ihmisen sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannokseen (180 mg/vrk) verrattuna. Rottien ei-teratogeeninen annos oli AUC-arvon perusteella 4,4-kertainen sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannokseen verrattuna. Vaikutuksia urosten tai naaraiden fertiilitettiin ei havaittu, kun altistus oli 4-kertainen verrattuna ihmisille suositeltuun annokseen 180 mg/vrk (pienessä potilaspopulaatiossa, joka sai kliinistä enimmäisannostusta 360 mg/vrk, turvallisuusmarginaalit olisivat noin puolet edellä ilmoitetuista).

Tiineiden rottien paino laski hieman ja ruoan kulutus väheni suurimmilla annostasoilla. Sikiöiden paino laski, kun rotille annettiin annoksia, jotka aiheuttivat emoille vaikeaa hypokalsemiaa. Sinakalseetin on havaittu läpäisevän kaniinien istukan.

Sinakalseetilla ei ole havaittu genotoksisuuteen tai karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia. Toksisuustutkimuksiin perustuvat turvallisuusmarginaalit ovat pieniä eläinkoemalleissa havaitun annosta rajoittavan hypokalsemian vuoksi. Jyrsijöillä esiintyi kaihia ja mykiönsamentumaa toistuvien annosten toksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, mutta vastaavaa vaikutusta ei havaittu koirilla eikä apinoilla eikä myöskään kliinisissä tutkimuksissa, joissa kaihin kehittymistä seurattiin. Hypokalsemian tiedetään aiheuttavan kaihia jyrsijöille.

*In vitro* -tutkimuksissa serotoniinin kuljettajan  $IC_{50}$ -arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja  $K_{ATP}$ -kanavien  $IC_{50}$ -arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia aistivan reseptorin  $EC_{50}$ -arvo, joka oli saatu samoissa kokeellisissa olosuhteissa. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Sinakalseetin mahdollista vaikutusta näihin sekundaarisiin kohteisiin ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

Nuorilla koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vapinaa seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemisen yhteydessä, oksentelua, painon laskua ja painonnousun hidastumista, punasolumassan vähenemistä, luuntiheysmittauksen tulosten vähäistä heikkenemistä, korjautuvaa pitkien luiden kasvulevyjen laajenemista ja histologiassa lymfoidisia muutoksia (rajoittuivat rintaonteloon ja niiden katsottiin liittyvän pitkään jatkuneeseen oksenteluun). Kaikkia näitä vaikutuksia esiintyi, kun systeeminen altistus oli AUC-arvon perusteella suunnilleen sama kuin sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannosta saavien potilaiden altistus.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni  
Krosavidoni  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

#### Tabletin päällyste

Karnaubavaha  
Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Glyseroltriasetaatti  
Indigokarmiini (E132)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Makrogoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Aclar/PVC/PVAc/Aluminium-läpipainolevy, jossa on 14 tablettia. Pakkauskoot: 14 tablettia (1 läpipainolevy), 28 tablettia (2 läpipainolevyä) ja 84 tablettia (6 läpipainolevyä) pahvipakkauksessa.

Pahvipakkaukseen pakattu HDPE-muovista valmistettu tablettipurkki, jossa on pumpulitäyte sekä polypropeeninen turvakorkki, joka on suljettu sinetöimällä. Yksi tablettipurkki sisältää 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/001 – 30 mg 14 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/002 – 30 mg 28 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/003 – 30 mg 84 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/004 – 30 mg 30 tabletin purkki  
EU/1/04/292/005 – 60 mg 14 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/006 – 60 mg 28 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/007 – 60 mg 84 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/008 – 60 mg 30 tabletin purkki  
EU/1/04/292/009 – 90 mg 14 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/010 – 90 mg 28 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/011 – 90 mg 84 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/012 – 90 mg 30 tabletin purkki

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. lokakuuta 2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. syyskuuta 2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mimpara 1 mg rakeet, avattavat kapselit  
Mimpara 2,5 mg rakeet, avattavat kapselit  
Mimpara 5 mg rakeet, avattavat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mimpara 1 mg rakeet, avattavat kapselit  
Yksi kapseli sisältää 1 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

Mimpara 2,5 mg rakeet, avattavat kapselit  
Yksi kapseli sisältää 2,5 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

Mimpara 5 mg rakeet, avattavat kapselit  
Yksi kapseli sisältää 5 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita avattavassa kapselissa.

Mimpara 1 mg rakeet, avattavat kapselit

Kapselissa on tummanvihreä kansiosa, jossa on merkintä ”AMG”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, jossa on merkintä ”1 mg”.

Mimpara 2,5 mg rakeet, avattavat kapselit

Kapselissa on kirkkaankeltainen kansiosa, jossa on merkintä ”AMG”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, jossa on merkintä ”2,5 mg”.

Mimpara 5 mg rakeet, avattavat kapselit

Kapselissa on sininen kansiosa, jossa on merkintä ”AMG”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, jossa on merkintä ”5 mg”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

*Aikuiset*

Loppuvaiheen munuaistautiin liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon aikuisille dialyysipotilaille.

*Pediatriset potilaat*

Sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon yli 3-vuotiaille dialyysihoidossa oleville loppuvaiheen munuaistautia sairastaville lapsille, joiden sekundaarinen hyperparatyreoosi ei pysy riittävän hyvin tasapainossa tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.4).

Mimparaa voidaan käyttää osana kokonaisuhoitoa, johon tarpeen mukaan sisältyy fosfaatinsitojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita (ks. kohta 5.1).

### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi aikuisilla

Hyperkalsemian vähentämiseen aikuisille potilaille, joilla on:

- lisäkilpirauhasen syöpä.
- primaarinen hyperparatyreoosi ja joilla lisäkilpirauhasen poisto olisi aiheellinen seerumin kalsiumarvojen perusteella (voimassa olevien hoitosuosistusten mukaan) mutta poistoleikkaus ei ole kliinisesti tarkoituksenmukainen tai se on vasta-aiheinen.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat*

Aikuisten suositeltu aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Mimpara-annos titrataan 2–4 viikon välein enintään annokseen 180 mg kerran vuorokaudessa, kunnes saavutetaan lisäkilpirauhashormonin (PTH) tavoitetaso, joka on dialyysipotilailla 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) intaktin PTH:n (iPTH) määrittystä käytettäessä. PTH on määritettävä aikaisintaan 12 tunnin kuluttua Mimpara-annoksesta. Tämänhetkisiin hoitosuosituksiin olisi perehdyttävä.

PTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Ylläpito-hoidon aikana PTH on tarkistettava noin 1–3 kuukauden välein. PTH-määrittäminen voi perustua joko intaktin PTH:n tai biointaktin PTH:n mittaukseen. Mimpara ei muuta intaktin ja biointaktin PTH:n välistä suhdetta.

##### *Annoksen säätäminen seerumin kalsiumarvojen perusteella*

Korjattu seerumin kalsiumarvo on määritettävä ja sitä on seurattava. Sen on oltava viitealueen alarajalla tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen Mimpara-annoksen antamista (ks. kohta 4.4). Kalsiumin viitearvot voivat vaihdella paikallisen laboratorion käyttämistä menetelmistä riippuen.

Annosta titrattaessa seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava usein, ja aina 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annostuksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Jos korjattu seerumin kalsiumarvo laskee tason 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) alapuolelle ja/tai potilaalla on hypokalsemian oireita, suositellaan seuraavia toimenpiteitä:

<b>Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita</b>	<b>Suosituks</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai potilaalla on hypokalsemian kliinisiä oireita	Seerumin kalsiumpitoisuutta voidaan suurentaa kliinisen harkinnan mukaan joko antamalla kalsiumia sisältäviä fosfaatinsitojia tai D-vitamiinivalmisteita ja/tai muuttamalla dialyysinesteen kalsiumpitoisuutta.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai hypokalsemian oireet jatkuvat, vaikka seerumin kalsiumpitoisuutta on yritetty suurentaa	Mimpara-annosta pienennetään tai hoito keskeytetään.

<b>Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita</b>	<b>Suosituks</b>
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) tai hypokalsemian oireet jatkuvat eikä D-vitamiiniannosta voida suurentaa	Mimpara-hoito keskeytetään, kunnes seerumin kalsiumarvo on noussut tasolle 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ja/tai hypokalsemian oireet ovat hävinneet. Mimpara-hoito aloitetaan uudelleen käyttäen seuraavaa pienempää annosta.

#### *Pediatriset potilaat*

Korjatun seerumin kalsiumarvon on oltava ikäspesifisen viitealueen ylemmällä alueella tai sen yläpuolella ennen ensimmäisen Mimpara-annoksen antamista, ja sitä on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4). Kalsiumin viitearvot vaihtelevat paikallisen laboratorion käyttämistä menetelmistä ja lapsen/potilaan iästä riippuen.

Suosittelun aloitusannos ≥ 3 - < 18-vuotiaille lapsille on ≤ 0,20 mg/kg kerran vuorokaudessa potilaan kuivapainon mukaan (ks. taulukko 1).

Annosta voidaan suurentaa iPTH:n halutun tavoitetason saavuttamiseksi. Annosta nostetaan käytettävissä olevia peräkkäisiä annostasoja noudattaen (ks. taulukko 1) 4 viikon välein tai harvemmin. Annos voidaan nostaa enintään tasolle 2,5 mg/kg/vrk, kuitenkin enintään 180 mg:n vuorokausiannokseen.

**Taulukko 1. Mimparan vuorokausiannos lapsipotilaille**

<b>Potilaan kuivapaino (kg)</b>	<b>Aloitusannos (mg)</b>	<b>Käytettävissä olevat peräkkäiset annostasot (mg)</b>
10 - < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 ja 15
≥ 12,5 - < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 ja 30
≥ 25 - < 36	5	5, 10, 15, 30 ja 60
≥ 36 - < 50		5, 10, 15, 30, 60 ja 90
≥ 50 - < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 ja 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 ja 180

#### *Annoksen säätäminen PTH-arvojen perusteella*

PTH-arvot on määritettävä vähintään 12 tuntia Mimpara-annoksen jälkeen, ja iPTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

Annosta on säädettävä iPTH-arvojen perusteella seuraavasti:

- Jos iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Mimpara-annos lasketaan seuraavaan pienempään annokseen.
- Jos iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), Mimpara-hoito keskeytetään, ja kun iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l), Mimpara aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos Mimpara-hoito on ollut keskeytettynä yli 14 vuorokautta, se on aloitettava uudelleen suositeltua aloitusannosta käyttäen.

#### *Annoksen säätäminen seerumin kalsiumarvojen perusteella*

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

Seerumin kalsiumpitoisuus tulisi tarkistaa kerran viikossa, kun ylläpitoannos on määritetty. Lapsipotilaiden seerumin kalsiumarvojen on pysyttävä viitealueella. Jos seerumin kalsiumpitoisuus laskee viitealueen alapuolelle tai jos ilmaantuu hypokalsemian oireita, annosta on säädettävä asianmukaisesti taulukossa 2 kuvattuja vaiheita noudattaen:

**Taulukko 2. Annoksen säätäminen  $\geq 3$  - < 18-vuotiaille lapsipotilaille**

<b>Korjattu seerumin kalsiumarvo tai hypokalsemian kliinisiä oireita</b>	<b>Suosituks</b>
Korjattu seerumin kalsium on iänmukaisen viitealueen alarajalla tai sen alapuolella <u>tai</u> jos esiintyy hypokalsemian oireita, kalsiumarvosta riippumatta.	Mimpara-hoito lopetetaan.*  Annetaan kalsiumvalmisteita, kalsiumia sisältäviä fosfaattisitojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita kliinisen tarpeen mukaan.
Seerumin korjattu kokonaiskalsiumarvo on iänmukaisen viitealueen alarajan yläpuolella <u>ja</u> hypokalsemian oireet ovat hävinneet.	Aloitetaan hoito uudelleen seuraavalla pienemmällä annoksella. Jos Mimpara-hoito on ollut keskeytettynä yli 14 vuorokautta, se on aloitettava uudelleen suositeltua aloitusannosta käyttäen.  Jos potilas on saanut pienintä annosta (1 mg/vrk) ennen hoidon keskeyttämistä, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella (1 mg/vrk).

\* Jos hoito on lopetettu, korjattu seerumin kalsium on määritettävä 5–7 vuorokauden kuluessa

Mimparan turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa ei ole varmistettu. Tiedot ovat riittämättömät.

#### Siirtyminen etelkalsetidihoidosta Mimpara-hoitoon

Etelkalsetidin vaihtamista Mimparaan ja lääkityskatkon riittävää pituutta ei ole tutkittu potilailla. Mimpara-hoitoa ei saa aloittaa potilaille, ennen kuin etelkalsetidihoidon lopettamisen jälkeen on tehty vähintään kolme hemodialyysia. Tässä vaiheessa on mitattava seerumin kalsium. Varmista ennen Mimparan käytön aloittamista, että seerumin kalsiumpitoisuus on viitealueella (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

#### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat*

Mimparan suositeltu aloitusannos aikuisille on 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Mimpara-annos titrataan 2–4 viikon välein seuraavaa järjestystä noudattaen: 30 mg kahdesti vuorokaudessa, 60 mg kahdesti vuorokaudessa, 90 mg kahdesti vuorokaudessa ja 90 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa tarpeen mukaan, kunnes seerumin kalsiumpitoisuus laskee viitealueen ylärajalle tai sen alapuolelle. Kliinisissä tutkimuksissa käytetty enimmäisannostus oli 90 mg neljästi vuorokaudessa.

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava 2–3 kuukauden välein, kun ylläpitoannos on määritetty. Kun Mimpara-annostus on titrattu enimmäisannokseen, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti. Mimpara-hoidon lopettamista on harkittava, ellei seerumin kalsiumarvon lasku kliinisesti merkittävällä tasolla (ks. kohta 5.1).

##### *Pediatriset potilaat*

Mimparan turvallisuutta ja tehoa lasten lisäkilpirauhasen syövän ja primaarisen hyperparatyreoosin hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Maksan vajaatoiminta

Aloitusannoksen säätö ei ole tarpeen. Mimparan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja hoitoa on seurattava tarkoin annosta titrattaessa ja hoidon jatkuessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

## Antotapa

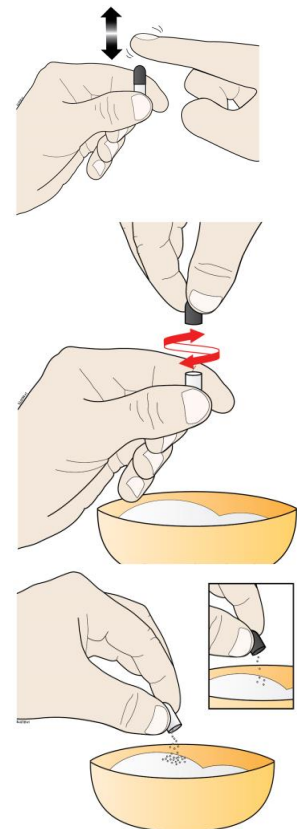
Mimpara-rakeet voidaan antaa suun kautta tai nenä-mahaletkun tai gastrostomialetkun kautta.

Kapseleita ei saa niellä. Kapseli avataan ja kapselin koko sisältö sirotellaan ruoan tai nesteen joukkoon ja annetaan potilaalle. Annosteluvirheiden välttämiseksi eri vahvuuksien (1 mg, 2,5 mg tai 5 mg) kapseleita ei saa yhdistää halutun annoksen saamiseksi.

Mimpara on suositeltavaa ottaa ruoan kanssa tai heti aterian jälkeen, sillä tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseetin hyötyosuus suurenee, kun se otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

## Anto suun kautta

Kapseli avataan puristamalla sitä kevyesti ja kiertämällä värillinen kansiosa irti kapselin valkoisesta runko-osasta, kun kapselia on ensin naputettu kevyesti, jotta sisältö valuu kapselin pohjalle (kapselin valkoiseen osaan). Avaamisen aikana kapselia pidetään pystysuorassa pehmeää ruokaa tai juomaa sisältävän astian yläpuolella.



Kaikki rakeet sirotellaan pienen pehmeän ruoka-annoksen (esim. omenasoseen tai jogurtin) tai pienen nesteannoksen (esim. omenamehun tai munuaistautia sairastaville lapsille tarkoitetun äidinmaidonkorvikkeen) pinnalle ja niellään ruoan tai juoman mukana. Jos käytetään 1–3 kapselia vuorokaudessa, ruokaa on oltava vähintään 15 ml. Jos käytetään 4–6 kapselia vuorokaudessa, ruokaa on oltava vähintään 30 ml.

Ruoan kanssa otetun annoksen jälkeen on juotava nesteitä, jotta koko seos tulee niellyksi. Suun kautta otettavia rakeita ei pidä sekoittaa veteen, sillä maku voi olla kitkerä. Pehmeään ruokaan tai juomaan sekoitetut rakeet on annettava potilaalle heti.

## Anto nenä-mahaletkun tai gastrostomialetkun kautta

- Jos potilaalla on nenä-mahaletku tai gastrostomialetku, rakeet voidaan antaa pienen vesimäärän (vähintään 5 ml) kanssa PVC-letkun kautta. Syöttöletku huuhdellaan riittävällä määrällä nestettä. Rakeita ei saa käyttää polyuretaani- eikä silikoniletkujen kanssa.

Mimpara on saatavana myös tabletteina. Lapset, jotka tarvitsevat vähintään 30 mg:n annoksia ja pystyvät nielemään tabletteja, voivat saada Mimpara-tabletteja asianmukaisina annoksina.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hypokalsemia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Seerumin kalsium

Mimpara-hoitoa saaneilla aikuis- ja lapsipotilailla on raportoitu hypokalsemiaan liittyneitä hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita hättätapahtumia. Hypokalsemian oireita voivat olla parestesiat, lihaskipu, lihaskrampit, tetania ja kouristukset. Seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen voi myös pidentää QT-aikaa, mikä voi altistaa hypokalsemiasta johtuville kammioperäisille rytmihäiriöille. QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä on raportoitu sinakalseettihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on muita QT-aikaa pidentäviä riskitekijöitä, kuten tiedossa oleva synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa.

Koska sinakalseetti pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta, potilaita on seurattava tarkoin hypokalsemian ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.2). Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä.

#### *Aikuiset*

Mimpara-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan seerumin (albumiinikorjattu) kalsiumpitoisuus on viitealueen alapuolella.

Kun Mimparaa annettiin kroonista munuaistautia sairastaville dialyysipotilaille, noin 30 prosentilla potilaista seerumin kalsium laski vähintään kerran arvon 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) alapuolelle.

#### *Pediatriset potilaat*

Mimpara-hoitoa voidaan antaa sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon vain  $\geq 3$ -vuotiaille dialyysihoidossa oleville loppuvaiheen munuaistautia sairastaville lapsille, joiden sekundaarinen hyperparatyreoosi ei pysy riittävän hyvin tasapainossa tavanomaisella hoidolla ja joiden seerumin kalsiumpitoisuus on ikäspesifisen viitealueen ylemmällä alueella tai sen yläpuolella.

Seerumin kalsiumpitoisuutta (ks. kohta 4.2) ja potilaan hoitomyöntyvyyttä on seurattava tarkoin sinakalseettihoidon aikana. Sinakalseettihoitoa ei saa aloittaa eikä annosta saa suurentaa, jos hoitomyöntyvyyden epäillään olevan huono.

Ennen sinakalseettihoidon aloittamista ja hoidon aikana on punnittava hoidon riskejä ja hyötyjä ja arvioitava potilaan kykyä noudattaa hypokalsemiariskin seurantaa ja hallintaa koskevia suosituksia.

Lapsipotilaille ja/tai heistä huolehtiville henkilöille on kerrottava hypokalsemian oireista ja selitettävä, että on hyvin tärkeää noudattaa ohjeita, jotka koskevat seerumin kalsiumarvojen seurantaa, lääkkeen annostusta ja antotapaa.

#### *Kroonista munuaistautia sairastavat potilaat, jotka eivät ole dialyysihoidossa*

Sinakalseettia ei ole tarkoitettu kroonista munuaistautia sairastaville potilaille, jotka eivät ole dialyysihoidossa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseettia saavista kroonista munuaistautia sairastavista aikuisista potilaista niillä, jotka eivät ole dialyysihoidossa, on suurempi hypokalsemian (seerumin kalsium  $< 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l)) vaara kuin niillä, jotka ovat dialyysihoidossa, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumin lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

#### Kouristuskohtaukset

Mimpara-hoitoa saavilla potilailla on todettu kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8). Merkittävä seerumin kalsiumpitoisuuden lasku lisää kouristusalttiutta. Siksi Mimpara-hoitoa saavien potilaiden seerumin



kalsiumpitoisuuksia on seurattava tarkoin, varsinkin jos potilaalla on aikaisemmin ollut kouristelutaipumusta.

#### Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista on raportoitu potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten syy-yhteyttä sinakalseettiin ei voitu täysin sulkea pois, ja ne voivat liittyä seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen (ks. kohta 4.8).

#### Yhteiskäyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Mimparan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa jotakin muuta lääkettä, jonka tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta. Seerumin kalsiumarvoja on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Mimpara-hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkalsetidiä. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi johtaa vaikeaan hypokalsemiaan.

#### Yleiset

Potilaalle saattaa kehittyä adynaaminen luutauti, jos PTH-pitoisuus on jatkuvasti pienempi kuin noin 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan verrattuna intaktin PTH:n määrittämisessä. Jos Mimpara-hoitoa saavien potilaiden PTH-arvo laskee suositellun tavoitealueen alapuolelle, Mimparan ja/tai D-vitamiini-  
valmisteiden annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava.

#### Testosteronipitoisuus

Loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden testosteronipitoisuus on usein viitealueen alapuolella. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli loppuvaiheen munuaistautia sairastavia aikuisia dialyysipotilaita, Mimpara-hoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden laskun mediaani oli 31,3 % ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden 16,3 % kuuden hoitokuukauden aikana. Tämän tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa Mimpara-hoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden ja testosteronin kokonaispitoisuuden lasku ei enää lisääntynyt 3 vuoden jakson aikana. Seerumin testosteronipitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### Maksan vajaatoiminta

Sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla 2–4 kertaa suurempi kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pughin luokitus) yhteydessä, joten Mimparan käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa ja hoitoa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Lääkevalmisteet, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta

Jos Mimparan kanssa käytetään muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pienentävän seerumin kalsiumpitoisuutta, hypokalsemian vaara saattaa suurentua (ks. kohta 4.4). Mimpara-hoitoa saaville potilaille ei saa antaa etelkalsetidiä (ks. kohta 4.4).

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymillä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa) sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Mimpara-annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Mimparaa saava potilas aloittaa tai lopettaa sellaisten lääkkeiden käytön, jotka ovat tämän entsyymillä voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri) tai indusoijia (esim. rifampisiini).

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että sinakalseetti metaboloituu osittain CYP1A2:n välityksellä. Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä: sinakalseetin puhdistuman havaittiin olevan 36–38 % suurempi tupakoitsijoilla kuin tupakoimattomilla. CYP1A2-estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) vaikutusta sinakalseetin pitoisuuteen plasmassa ei ole tutkittu. Annoksen säätö voi olla tarpeen, jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin tai jos samanaikainen hoito voimakkaalla CYP1A2:n estäjällä aloitetaan tai lopetetaan.

#### *Kalsiumkarbonaatti*

Kalsiumkarbonaatin (1500 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

#### *Sevelameeri*

Sevelameerin (2400 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

#### *Pantopratsoli*

Pantopratsolin (80 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

### Sinakalseetin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Sytokromi P450 2D6 -entsyymien (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet: Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, jos Mimparaa annetaan yhdessä sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymien välityksellä (esim. flekainidi, propafenoni, metoprololi, desipramiini, nortriptyliini, klomipramiini).

*Desipramiini:* Pääasiassa CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan trisyklisen masennuslääkkeen desipramiinin pitoisuus suureni merkittävästi, 3,6-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli 3,0–4,4) nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, kun sinakalseettia (90 mg kerran vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti desipramiinin (50 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.

*Dekstrometorfaani:* Toistuvina 50 mg:n annoksina annettu sinakalseetti suurensi 30 mg:n annoksena annetun (pääasiassa CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan) dekstrometorfaanin AUC-arvon 11-kertaiseksi nopeilla CYP2D6-metaboloijilla.

*Varfariini:* Sinakalseetin toistuvat oraaliset annokset eivät vaikuttaneet varfariinin farmakokinetiikkaan eivätkä farmakodynamiikkaan (tromboplastiiniajan ja hyytymistekijä VII:n perusteella mitattuna).

Sinakalseetti ei vaikuta R- eikä S-varfariinin farmakokinetiikkaan, eikä sen toistuva annostelu potilaille aiheuta autoinduktiota, mikä osoittaa, ettei sinakalseetti indusoi ihmisen CYP3A4-, CYP1A2- eikä CYP2C9-entsyymiä.

*Midatsolaami:* Sinakalseetin (90 mg) samanaikainen käyttö suun kautta annetun CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatin midatsolaamin (2 mg) kanssa ei muuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaa. Nämä tiedot viittaavat siihen, ettei sinakalseetti vaikuttaisi niiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka metaboloituvat CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä, kuten tietyt immunosuppressorit, siklosporiini ja takrolimuusi mukaan luettuina.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja sinakalseetin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria vaikutuksia tiineyteen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Tiineiden

rottien ja kaniinien tutkimuksissa ei havaittu alkio-/sikiötoksisuutta, lukuun ottamatta rotilla havaittua sikiöiden painon laskua annostasoilla, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoille (ks. kohta 5.3). Mimparaa voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö sinakalseetti ihmisen rintamaitoon. Sinakalseetti erittyy imettävien rottien maitoon, ja maidon ja plasman lääkeainepitoisuuden suhde on suuri. Kun hyödyt ja haitat on arvioitu huolellisesti, joko imettäminen tai Mimpara-hoito on lopetettava.

### Hedelmällisyys

Sinakalseetin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Mimpara-valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska tätä lääkevalmistetta saavilla potilailla on raportoitu huimausta ja kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

#### *Sekundaarinen hyperparatyreoosi, lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi*

Lumekontrolloiduista tutkimuksista ja yhden hoitohaaran tutkimuksista saatujen tietojen perusteella sinakalseettia saaneiden potilaiden yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu. Pahoinvointi ja oksentelu olivat useimmilla potilailla lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä. Pääasialliset hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi ja oksentelu.

### Haittavaikutustaulukko

Alla luetellaan lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja yhden hoitohaaran tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden sinakalseettihoitoon arvioitiin näytön perusteella olevan vähintään mahdollinen. Luokituksessa noudatetaan seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

Haittavaikutusten ilmaantuvuus kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Yleinen*	Yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Yleinen	Kouristuskohtaukset <sup>†</sup> Heitehuimaus Parestesiat Päänsärky
Sydän	Tuntematon*	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen <sup>†</sup> QT-ajan piteneminen ja kammioperäiset rytmihäiriöt hypokalsemian seurauksena <sup>†</sup>
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Ylähengitysteiden infektio Hengenahdistus Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu
	Yleinen	Dyspepsia Ripuli Vatsakipu Ylävatsakipu Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu Lihaskouristukset Selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus
Tutkimukset	Yleinen	Hypokalsemia <sup>†</sup> Hyperkalemia Pienentynyt testosteronipitoisuus <sup>†</sup>

<sup>†</sup>ks. kohta 4.4

\*ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

#### *Yliherkkyysreaktiot*

Mimparan markkinoille tulon jälkeen on havaittu yliherkkyysreaktioita, kuten angioedeemaa ja nokkosihottumaa. Yksittäisten suositeltujen termien, kuten angioedeeman ja nokkosihottuman, yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista.

#### *Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen*

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on raportoitu idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista sinakalseettia saaneilla potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista.

#### *Hypokalsemian aiheuttama QT-ajan piteneminen ja kammioperäiset rytmihäiriöt*

Mimparan markkinoille tulon jälkeen on todettu hypokalsemian aiheuttamaa QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Näiden yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevista tiedoista (ks. kohta 4.4).

### Pediatriiset potilaat

Mimparan turvallisuutta arvioitiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavien dialyysihoidossa olevien lapsipotilaiden sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa kahdessa satunnaistetussa vertailututkimuksessa ja yhdessä yhden hoitohaaran tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Kaikista lapsipotilaista, jotka saivat sinakalseettia kliinisissä tutkimuksissa, 19:llä (24,1 %; 64,5/100 potilasvuotta) todettiin hypokalsemia haittatapahtumana vähintään kerran. Kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin vaikeaan hypokalsemiaan liittynyt lapsipotilaan kuolemantapaus (ks. kohta 4.4).

Mimparaa voidaan antaa lapsipotilaille vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa lapselle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Aikuisille dialyysipotilaille on annettu annoksia, jotka on titrattu tasolle 300 mg kerran vuorokaudessa, eikä haittavaikutuksia ole esiintynyt. Kliinisessä tutkimuksessa dialyysihoidossa olevalle lapsipotilaalle annettiin vuorokausiannoksena 3,9 mg/kg, joka aiheutti potilaalle lievää mahakipua, pahoinvointia ja oksentelua.

Mimparan yliannos voi johtaa hypokalsemiaan. Yliannostapauksissa on seurattava hypokalsemiaan viittaavia oireita ja löydöksiä, ja hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Koska sinakalseetti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei ole tehokas hoito yliannostapauksissa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumtasapainoon vaikuttavat valmisteet, lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkkeet. ATC-koodi: H05BX01.

#### Vaikutusmekanismi

Lisäkilpirauhasen pääsolun pinnalla oleva kalsiumia aistiva reseptori on tärkein PTH:n eritystä säätelevä tekijä. Sinakalseetti on kalsimimeettinen aine, joka pienentää suoraan PTH-pitoisuutta lisäämällä kalsiumia aistivan reseptorin herkkyyttä solunulkoiselle kalsiumille. PTH:n vähenemiseen liittyy samanaikainen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen.

PTH:n väheneminen on sidoksissa sinakalseetin pitoisuuteen.

Kun vakaa tila on saavutettu, seerumin kalsiumpitoisuus pysyy samana koko annosvälin ajan.

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

##### *Aikuiset*

Kolmessa 6 kuukauden kliinisessä lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana loppuvaiheen munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita, joilla oli hallitsematon sekundaarinen hyperparatyreoosi (n = 1136). Demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat verrattavissa sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavien dialyysipotilaiden populaation vastaaviin ominaisuuksiin. Intaktin PTH:n lähtöarvojen keskiarvo oli näiden kolmen tutkimuksen sinakalseettiryhmissä 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja lumeryhmissä 683 pg/ml (72,4 pmol/l). Tutkimukseen otettaessa 66 % potilaista sai D-vitamiinivalmisteita ja > 90 % sai fosfaattisitojia. Intaktin PTH:n pitoisuus, seerumin kalsium-fosforitulo (Ca x P) sekä kalsium- ja fosforipitoisuus pienenevät merkittävästi sinakalseettia saaneilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin, jotka saivat tavanomaista hoitoa. Tulokset olivat yhtäpitävät kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Primaarisen päätetapahtuman (niiden potilaiden osuus, joilla intakti PTH oli  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l)), saavutti näissä kolmessa tutkimuksessa 41 %, 46 % ja 35 % sinakalseettia saaneista potilaista ja 4 %, 7 % ja 6 % lumevalmistetta saaneista potilaista. Intaktin PTH:n pitoisuus laski  $\geq 30$  % noin 60 prosentilla sinakalseettia saaneista potilaista, ja tämä vaikutus oli johdonmukainen intaktin PTH:n lähtöarvosta riippumatta. Seerumin Ca x P -tulo laski keskimäärin 14 %, kalsiumarvo keskimäärin 7 % ja fosforiarvo keskimäärin 8 %.

Intaktin PTH:n ja Ca x P -tulon lasku säilyi ainakin 12 hoitokuukauden ajan. Sinakalseetti pienensi intaktin PTH:n pitoisuutta, Ca x P -tuloa sekä kalsiumin ja fosforin pitoisuutta intaktin PTH:n tai Ca x P -tulon lähtöarvosta, dialyysityypistä (PD tai HD), dialyysin kestosta ja D-vitamiinivalmisteiden käytöstä riippumatta.

PTH-pitoisuuden pienenemiseen liittyi luun aineenvaihdunnan mittareiden (luuspesifinen alkalinen fosfataasi, N-telopeptidi, luun vaihdunta ja luufibroosi) ei-merkitsevä lasku. Kuusi ja 12 kuukautta kestäneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista tehtyjen post hoc -analyysien mukaan luunmurtumien ja lisäkilpirauhasen poiston Kaplan–Meier-estimaatit olivat pienemmät sinakalseettia saaneessa ryhmässä kuin vertailuryhmässä.

Tutkimukset osoittivat, että kun sinakalseettia annettiin potilaille, joilla oli krooninen munuaistauti ja sekundaarinen hyperparatyreoosi mutta jotka eivät olleet dialyysihoidossa, PTH-arvot laskivat samassa määrin kuin dialyysipotilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja sekundaarinen hyperparatyreoosi. Hoidon tehoa, turvallisuutta, optimaalisia annoksia ja hoitotavoitteita ei kuitenkaan ole vahvistettu niiden munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, jotka eivät vielä ole dialyysihoidossa. Nämä tutkimukset osoittavat, että hypokalsemian vaara on suurempi niillä sinakalseettia saavilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, jotka eivät ole dialyysihoidossa, kuin sinakalseettia saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysipotilailla, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumin lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

EVOLVE-tutkimus (EVALUATION OF Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) oli satunnaistettu kliininen kaksoissokkotutkimus, jossa sinakalseetin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin verrattiin lumevalmisteeseen. Tutkimuksessa oli mukana 3883 potilasta, joilla oli sekundaarinen hyperparatyreoosi ja dialyysihoidoita vaativa krooninen munuaistauti. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista tavoitettaan eli kokonaiskuolleisuuden tai sydän- ja verisuonitapahtumien (joihin kuuluivat sydäninfarkti, sairaalahoitoa vaativa epästabili angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai perifeerinen verisuonitapahtuma) riskin vähenemistä ei pystytty osoittamaan (vaarasuhde (HR) 0,93, 95 %:n luottamusväli 0,85–1,02,  $p = 0,112$ ). Toissijaisessa analyysissä, jossa otettiin huomioon potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa, vaarasuhde ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman osalta oli 0,88 ja 95 %:n luottamusväli 0,79–0,97.

#### *Pediatriset potilaat*

Sinakalseetin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavien dialyysihoidossa olevien lapsipotilaiden sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa kahdessa satunnaistetussa vertailututkimuksessa ja yhdessä yhden hoitohaaran tutkimuksessa.

Tutkimus 1 oli lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa 43 potilaalle (ikäjakauma 6 - < 18 vuotta) annettiin satunnaistetusti joko sinakalseettia ( $n = 22$ ) tai lumevalmistetta ( $n = 21$ ). Tutkimukseen kuului 24 viikon annoksenmääritysjakso ja sen jälkeen 6 viikon tehonarviointivaihe sekä 30 viikon avoin jatkovaihe. Potilaiden keski-ikä lähtötilanteessa oli 13 vuotta (vaihteluväli 6–18 vuotta). Suurin osa potilaista (91 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmässä 757,1 (440,1) pg/ml ja lumeryhmässä 795,8 (537,9) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettiryhmässä 9,9 (0,5) mg/dl ja lumeryhmässä 9,9 (0,6) mg/dl. Sinakalseetin suurimpien vuorokausiannosten keskiarvo oli 1,0 mg/kg/vrk.

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen päätetapahtuman (plasman iPTH-arvojen keskiarvon lasku  $\geq 30$  % lähtötasosta tehonarviointivaiheen aikana, viikoilla 25–30), oli sinakalseettiryhmässä 55 % ja lumeryhmässä 19,0 % ( $p = 0,02$ ). Seerumin kalsiumpitoisuuksien keskiarvot olivat tehonarviointivaiheen aikana viitealueella sinakalseettiryhmässä. Tämä tutkimus lopetettiin ennenaikaisesti vaikean hypokalsemian aiheuttaman kuolemantapauksen vuoksi sinakalseettiryhmässä (ks. kohta 4.8).

Tutkimus 2 oli avoin tutkimus, jossa 55 potilaalle (ikäjakauma 6 - < 18 vuotta; keski-ikä 13 vuotta) annettiin satunnaistetusti sinakalseettia tavanomaisen hoidon lisäksi (n = 27) tai pelkkää tavanomaista hoitoa (n = 28). Suurin osa potilaista (75 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa. Intaktin PTH:n pitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 946 (635) pg/ml ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 1228 (732) pg/ml. Seerumin korjattujen kokonaiskalsiumpitoisuuksien keskiarvo (SD) oli lähtötilanteessa sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 9,8 (0,6) mg/dl. Yhteensä 25 potilasta sai vähintään yhden annoksen sinakalseettia, ja sinakalseetin suurimpien vuorokausiannosten keskiarvo oli 0,55 mg/kg/vrk. Tutkimus ei saavuttanut ensisijaista päätetapahtumaansa (plasman iPTH-arvojen keskiarvon lasku  $\geq 30$  % lähtötasosta tehonarviointivaiheen aikana, viikoilla 17–20). Plasman iPTH-arvojen keskiarvo laski  $\geq 30\%$  lähtötasosta tehonarviointijakson aikana 22 prosentilla potilaista sinakalseettia ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä ja 32 prosentilla potilaista pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä.

Tutkimus 3 oli 26 viikon avoin, yhden hoitohaaran turvallisuustutkimus, jossa potilaiden ikäjakauma oli 8 kuukautta - < 6 vuotta (keski-ikä 3 vuotta). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän korjattua QT-aikaa. Potilaiden kuivapainon keskiarvo lähtötilanteessa oli 12 kg. Sinakalseetin aloitusannos oli 0,20 mg/kg. Suurin osa potilaista (89 %) käytti D-vitamiinivalmisteita lähtötilanteessa.

Yhteensä 17 potilasta sai vähintään yhden annoksen sinakalseettia, ja 11 potilasta sai hoitoa vähintään 12 viikon ajan. Yhdenkään potilaan korjattu seerumin kalsium ei ollut < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) 2–5-vuotiaiden ikäryhmässä. Intaktin PTH:n pitoisuudet laskivat  $\geq 30$  % lähtötasosta 71 prosentilla (12/17) tutkimukseen osallistuneista potilaista.

#### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Yhdessä tutkimuksessa sinakalseettia annettiin 46 aikuiselle potilaalle (29:llä oli lisäkilpirauhasen syöpä ja 17:llä primaarinen hyperparatyreoosi ja vaikea hyperkalsemia ja lisäkilpirauhasen poisto oli epäonnistunut tai se oli vasta-aiheinen) enintään 3 vuoden ajan (lisäkilpirauhasen syöpää sairastaville potilaille keskimäärin 328 vuorokautta ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaville keskimäärin 347 vuorokautta). Sinakalseetin annostus oli vähintään 30 mg kahdesti vuorokaudessa ja enintään 90 mg neljästi vuorokaudessa. Tutkimuksen primaarinen päätetapahtuma oli seerumin kalsiumarvon lasku  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Potilailta, joilla oli lisäkilpirauhasen syöpä, seerumin kalsiumin keskiarvo laski arvosta 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) arvoon 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), ja primaarista hyperparatyreoosia sairastavien potilaiden seerumin kalsium laski arvosta 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) arvoon 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). Lisäkilpirauhasen syöpää sairastaneista 29 potilaasta 18:lla (62 %) ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaneista 17 potilaasta 15:llä (88 %) seerumin kalsium laski  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

28 viikon lumevertailututkimukseen otettiin mukaan 67 primaarista hyperparatyreoosia sairastavaa aikuista potilasta, jotka täyttivät lisäkilpirauhasen poiston kriteerit seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden perusteella ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) mutta  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l)) mutta joille ei voitu tehdä poistoleikkausta. Sinakalseetin aloitusannos oli 30 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja annos titrattiin tasolle, joka piti seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden viitealueella. Merkitsevästi suurempi osa sinakalseettia (75,8 %) kuin lumevalmistetta (0 %) saaneista potilaista saavutti seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvon  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l), ja merkitsevästi suuremmalla osalla sinakalseettia (84,8 %) kuin lumevalmistetta (5,9 %) saaneista potilaista seerumin korjatun kokonaiskalsiumpitoisuuden keskiarvo laski lähtötasosta  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen Mimpara-annoksen jälkeen. Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos Mimpara otetaan ruoan kanssa, sinakalseetin hyötyosuus suurenee noin 50–80 %. Plasman sinakalseettipitoisuuden suureneminen on riippumaton ruoan rasvapitoisuudesta.

Jos annos oli suurempi kuin 200 mg, imeytyminen saturoitui, mikä johtui todennäköisesti huonosta liukoisuudesta.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on suuri (noin 1000 litraa), mikä viittaa voimakkaaseen jakautumiseen. Sinakalseetti sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu vain hyvin vähäisessä määrin punasoluihin.

Imeytymisen jälkeen sinakalseettipitoisuudet pienenevät kaksivaiheisesti. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia ja loppuvaiheen puoliintumisaika 30–40 tuntia. Vakaan tilan sinakalseettipitoisuus saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä. Sinakalseetin farmakokinetiikka ei muutu ajan myötä.

### Biotransformaatio

Sinakalseetti metaboloituu useiden entsyymien välityksellä. Näistä tärkeimmät ovat CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2:n osuutta ei ole selvitetty tarkemmin kliinisesti). Merkittävimmät verenkierrossa tavattavat metaboliitit ovat inaktiivisia.

*In vitro* -tutkimusten perusteella sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä, mutta kliinisinä pitoisuuksina se ei estä muiden CYP-entsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n, toimintaa eikä myöskään induoi CYP1A2:n, CYP2C19:n eikä CYP3A4:n toimintaa.

### Eliminaatio

Terveille tutkittaville annettu radioaktiivisesti merkitty 75 mg:n sinakalseettiannos metaboloitui nopeasti ja tehokkaasti ensin hapettumalla ja sen jälkeen konjugoitumalla. Metaboliittien erittyminen munuaisten kautta oli radioaktiivisen annoksen tärkein eliminaatiotie. Noin 80 % annoksesta erittyi virtsaan ja 15 % ulosteeseen.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sinakalseetin AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot suurenevat lähes lineaarisesti annosalueella 30–180 mg kerran vuorokaudessa.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

PTH-pitoisuus alkaa pienentyä pian annoksen ottamisen jälkeen ja saavuttaa pohjalukeman 2–6 tunnin kuluttua annoksesta, eli samaan aikaan kun sinakalseetin  $C_{\max}$ -arvo saavutetaan. Kun sinakalseetin pitoisuus alkaa jälleen pienentyä, PTH-arvo nousee, kunnes annoksen ottamisesta on kulunut 12 tuntia, minkä jälkeen PTH:n suppressio pysyy jokseenkin vakaana vuorokauden pituisen annosvälin loppuun asti. Mimparalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa PTH-pitoisuus mitattiin annosvälin lopussa.



*Iäkkäät:* Sinakalseetin farmakokinetiikassa ei ole havaittu potilaan ikään liittyviä kliinisesti merkittäviä muutoksia.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Sinakalseetin farmakokineettinen profiili on lievää, kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja hemodialyysi- ja peritoneaalidialyysipotilailla samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä.

*Maksan vajaatoiminta:* Lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut mainittavasti sinakalseetin farmakokinetiikkaan. Sinakalseetin keskimääräinen AUC-arvo oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 2 kertaa suurempi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 4 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta on normaali. Sinakalseetin puoliintumisajan keskiarvo pitenee kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä 33 % ja vaikean vajaatoiminnan yhteydessä 70 %. Maksan toiminnan heikkeneminen ei vaikuta sinakalseetin sitoutumiseen plasman proteiineihin. Koska jokaisen potilaan annos titrataan turvallisuutta ja tehoa mittaavien parametrien perusteella, annostusta ei tarvitse erikseen muuttaa maksan vajaatoiminnan perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Sukupuoli:* Sinakalseetin puhdistuma saattaa olla pienempi naisilla kuin miehillä. Koska annokset titrataan jokaiselle potilaalle yksilöllisesti, annostusta ei tarvitse erikseen muuttaa sukupuolen perusteella.

*Pediatriiset potilaat:* Sinakalseetin farmakokinetiikkaa tutkittiin loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysihoidossa olevilla 3–17-vuotiailla lapsipotilailla. Kun sinakalseettia annettiin suun kautta kerta-annoksena ja toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa, plasman sinakalseettipitoisuudet (annoksen ja painon mukaan normalisoidut  $C_{max}$ - ja AUC-arvot) olivat samalla tasolla kuin aikuisilla potilailla todetut pitoisuudet.

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä arvioitiin demografisten ominaisuuksien vaikutuksia. Tässä analyysissä iällä, sukupuolella, etnisellä taustalla, kehon pinta-alalla ja painolla ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta sinakalseetin farmakokinetiikkaan.

*Tupakointi:* Sinakalseetin puhdistuma on tupakoitsijoilla suurempi kuin tupakoimattomilla, mikä johtuu todennäköisesti CYP1A2-välitteisen metabolian induktiosta. Jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin, sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa muuttua ja annoksen säätö voi olla tarpeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sinakalseetti ei ollut teratogeeninen kaniineille annoksena, joka oli AUC-arvon perusteella 0,4-kertainen ihmisen sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannokseen (180 mg/vrk) verrattuna. Rottien ei-teratogeeninen annos oli AUC-arvon perusteella 4,4-kertainen sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannokseen verrattuna. Vaikutuksia urosten tai naaraiden fertilitettiin ei havaittu, kun altistus oli 4-kertainen verrattuna ihmisille suositeltuun annokseen 180 mg/vrk (pienessä potilaspopulaatiossa, joka sai kliinistä enimmäisannostusta 360 mg/vrk, turvallisuusmarginaalit olisivat noin puolet edellä ilmoitetuista).

Tiineiden rottien paino laski hieman ja ruoan kulutus väheni suurimmilla annostasoilla. Sikiöiden paino laski, kun rotille annettiin annoksia, jotka aiheuttivat emoille vaikeaa hypokalsemiaa. Sinakalseetin on havaittu läpäisevän kaniinien istukan.

Sinakalseetilla ei ole havaittu genotoksisuuteen tai karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia. Toksisuustutkimuksiin perustuvat turvallisuusmarginaalit ovat pieniä eläinkoemalleissa havaitun annosta rajoittavan hypokalsemian vuoksi. Jyrsijöillä esiintyi kaihia ja mykiönsamentumaa toistuvien annosten toksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, mutta vastaavaa vaikutusta ei havaittu koirilla eikä apinoilla eikä myöskään kliinisissä tutkimuksissa, joissa kaihien kehittymistä seurattiin. Hypokalsemian tiedetään aiheuttavan kaihia jyrsijöille.

*In vitro* -tutkimuksissa serotoniinin kuljettajan IC<sub>50</sub>-arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja K<sub>ATP</sub>-kanavien IC<sub>50</sub>-arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia aistivan reseptorin EC<sub>50</sub>-arvo, joka oli saatu samoissa kokeellisissa olosuhteissa. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Sinakalseetin mahdollista vaikutusta näihin sekundaarisiin kohteisiin ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

Nuorilla koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vapinaa seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemisen yhteydessä, oksentelua, painon laskua ja painonnousun hidastumista, punasolumassan vähenemistä, luuntiheysmittauksen tulosten vähäistä heikkenemistä, korjautuvaa pitkien luiden kasvulevyyden laajenemista ja histologiassa lymfoidisia muutoksia (rajoittuivat rintaonteloon ja niiden katsottiin liittyvän pitkään jatkuneeseen oksenteluun). Kaikkia näitä vaikutuksia esiintyi, kun systeeminen altistus oli AUC-arvon perusteella suunnilleen sama kuin sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävää enimmäisannosta saavien potilaiden altistus.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Rakeet

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni  
Krospovidoni  
Piidioksidi, hammaslääkintään

#### Kapseli

Painoväri: musta rautaoksidi, shellakka, propyleeniglykoli

#### *Mimpara 1 mg rakeet, avattavat kapselit*

Liivate  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Indigokarmiini (E132)  
Titaanidioksidi (E171)

#### *Mimpara 2,5 mg rakeet, avattavat kapselit*

Liivate  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)

#### *Mimpara 5 mg rakeet, avattavat kapselit*

Liivate  
Indigokarmiini (E132)  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Rakeet toimitetaan avattavissa kapseleissa. Ks. kohta 6.1.

Kapselit toimitetaan pahvikoteloon pakatussa HDPE-muovista valmistetussa purkissa, jossa on sinetöimällä suljettu foliokansi ja polypropeeninen turvakorkki. Yksi purkki sisältää 30 kapselia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/013 – 1 mg avattavat kapselit  
EU/1/04/292/014 – 2,5 mg avattavat kapselit  
EU/1/04/292/015 – 5 mg avattavat kapselit

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. lokakuuta 2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. syyskuuta 2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
84 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**



**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/001 – 14 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/002 – 28 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/003 – 84 tabletin pahvikotelo

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

mimpara 30 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 30 mg tabletti  
Cinacalcet

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Amgen Europe B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**TABLETTIPURKIN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Yksi tablettipurkki, joka sisältää 30 tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/292/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

mimpara 30 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**TABLETTIPURKKI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
cinacalcet

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/292/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
84 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/005 – 14 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/006 – 28 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/007 – 84 tabletin pahvikotelo

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

mimpara 60 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 60 mg tabletti  
Cinacalcet

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Amgen Europe B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****TABLETTIPURKIN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Yksi tablettipurkki, joka sisältää 30 tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/292/008

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

mimpara 60 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**TABLETTIPURKKI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 60 mg kalvopäällysteiset tabletit  
cinacalcet

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/292/008

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia  
28 tablettia  
84 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/009 – 14 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/010 – 28 tabletin pahvikotelo  
EU/1/04/292/011 – 84 tabletin pahvikotelo

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

mimpara 90 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 90 mg tabletti  
Cinacalcet

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Amgen Europe B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**TABLETTIPURKIN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Yksi tablettipurkki, joka sisältää 30 tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/292/012

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

mimpara 90 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****TABLETTIPURKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
cinacalcet

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/292/012

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 1 mg rakeet, avattavat kapselit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 1 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, avattavat kapselit  
30 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kapselia ei saa niellä. Avaa ja sirottele ruoan päälle. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/013

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

mimpara 1 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 1 mg rakeet, avattavat kapselit  
cinacalcet

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 1 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, avattavat kapselit  
30 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kapselia ei saa niellä. Avaa ja sirottele ruoan päälle. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/013

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 2,5 mg rakeet, avattavat kapselit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 2,5 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, avattavat kapselit  
30 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kapselia ei saa niellä. Avaa ja sirottele ruoan päälle. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/014

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

mimpara 2,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 2,5 mg rakeet, avattavat kapselit  
cinacalcet

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 2,5 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, avattavat kapselit  
30 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kapselia ei saa niellä. Avaa ja sirottele ruoan päälle. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/292/014

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 5 mg rakeet, avattavat kapselit  
sinakalseetti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 5 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, avattavat kapselit  
30 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kapselia ei saa niellä. Avaa ja sirottele ruoan päälle. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/015

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

mimpara 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mimpara 5 mg rakeet, avattavat kapselit  
cinacalcet

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 5 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, avattavat kapselit  
30 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kapselia ei saa niellä. Avaa ja sirottele ruoan päälle. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/04/292/015

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Mimpara 30 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Mimpara 60 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Mimpara 90 mg kalvopäällysteiset tabletit**

sinakalseetti

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Mimpara on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mimpara-valmistetta
3. Miten Mimpara-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mimpara-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Mimpara on ja mihin sitä käytetään**

Mimpara säätelee lisäkilpirauhashormonin eli parathormonin (PTH), kalsiumin ja fosforin pitoisuutta elimistössäsi. Sillä hoidetaan lisäkilpirauhashasten sairauksia ja toimintahäiriöitä. Lisäkilpirauhasiksi kutsutaan neljää pientä rauhasia, jotka sijaitsevat kilpirauhasen lähellä kaulassa ja tuottavat lisäkilpirauhashormonia eli parathormonia (PTH).

Mimpara on tarkoitettu aikuisille:

- sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon vakavaa munuaistautia sairastaville aikuisille potilaille, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa kuona-aineiden poistamiseksi verestä.
- lisäkilpirauhasen syöpää sairastavien aikuisten potilaiden veren suuren kalsiumpitoisuuden (hyperkalsemia) pienentämiseen.
- primaarista hyperparatyreoosia sairastavien aikuisten potilaiden veren suuren kalsiumpitoisuuden (hyperkalsemian) pienentämiseen, kun lisäkilpirauhasen poisto ei ole mahdollinen.

Mimpara on tarkoitettu vähintään 3-vuotiaille mutta alle 18-vuotiaille lapsille:

- sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon vakavaa munuaistautia sairastaville potilaille, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa kuona-aineiden poistamiseksi verestä ja joiden oireita ei saada hallintaan muilla hoidoilla.

Primaarisessa ja sekundaarisessa hyperparatyreoosissa lisäkilpirauhaset tuottavat liikaa lisäkilpirauhashormonia. "Primaarinen" tarkoittaa tässä sitä, ettei hyperparatyreoosi johdu mistään muusta sairaudesta, ja "sekundaarinen" tarkoittaa, että hyperparatyreoosin on aiheuttanut jokin muu sairaus, esimerkiksi munuaistauti. Sekä primaarinen että sekundaarinen hyperparatyreoosi voivat johtaa luuston kalsiumin vähenemiseen, mikä voi aiheuttaa luukipuja ja luunmurtumia, sydän- ja verisuonisairauksia, munuais kivien muodostumista, psyykkisiä oireita ja tajuttomuutta.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mimpara-valmistetta

**Älä ota Mimpara-valmistetta**, jos olet allerginen sinakalseetille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Älä ota Mimpara-valmistetta**, jos veresi kalsiumpitoisuus on liian pieni. Lääkäri seuraa veresi kalsiumpitoisuutta.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Mimpara-valmistetta.

Ennen kuin aloitat Mimpara-valmisteen käytön, kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut:

- **kouristuskohtauksia** (epileptisiä kohtauksia). Kouristuskohtausten vaara on suurempi, jos sinulla on ollut aikaisemmin vastaavanlaisia kohtauksia.
- **maksaongelmia**
- **sydämen vajaatoimintaa.**

Mimpara pienentää veren kalsiumpitoisuutta. Mimpara-hoitoa saaneilla aikuisilla ja lapsilla on esiintynyt veren pieneen kalsiumpitoisuuteen (hypokalsemiaan) liittyneitä hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita tapahtumia.

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita, jotka voivat olla merkki liian pienestä kalsiumpitoisuudesta: lihaskouristuksia, lihasnykäyksiä tai suonenvetoa tai puutumista tai pistelyä sormissa, varpaissa tai suun ympärillä tai kouristuskohtauksia, sekavuutta tai tajuttomuutta Mimpara-hoidon aikana.

Veren pieni kalsiumpitoisuus voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä. Kun käytät Mimpara-valmistetta, kerro lääkärille, jos sydämesi tuntuu sykkivän poikkeuksellisen nopeasti tai voimakkaasti, jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä tai jos käytät lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan rytmihäiriöitä.

Ks. lisätietoja kohdasta 4.

Kerro lääkärille, jos Mimpara-hoidon aikana:

- aloitat tai lopetat tupakoinnin, sillä se voi vaikuttaa Mimpara-valmisteen tehoon.

### Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaat lapset, joilla on lisäkilpirauhasen syöpä tai primaarinen hyperparatyreoosi, eivät saa ottaa Mimpara-valmistetta.

Jos saat hoitoa sekundaariseen hyperparatyreoosiin, lääkärin on seurattava kalsiumarvojasi ennen Mimpara-hoidon aloittamista ja Mimpara-hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla on edellä kuvattuja oireita, jotka voivat olla merkki liian pienestä kalsiumpitoisuudesta.

On tärkeää, että otat Mimpara-annoksesi juuri niin kuin lääkäri on määrännyt.

### Muut lääkevalmisteet ja Mimpara

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, varsinkin etelkalsetidiä tai muita lääkkeitä, jotka pienentävät veren kalsiumpitoisuutta.

Sinulle ei saa määrätä Mimpara-valmistetta yhtäikää etelkalsetidin kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät seuraavia lääkkeitä.

Seuraavanlaiset lääkkeet voivat vaikuttaa Mimpara-valmisteen tehoon:

- **iho- ja sieni-infektioiden** hoitoon käytettävät lääkkeet (ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli)
- **bakteeri-infektioiden** hoitoon käytettävät lääkkeet (telitromysiini, rifampisiini ja siprofloksasiini)
- **HIV-infektion ja AIDSin** hoitoon käytettävä lääke (ritonaviiri)
- **masennuksen** hoitoon käytettävä lääke (fluvoksamiini).

Mimpara voi vaikuttaa seuraavanlaisten lääkkeiden tehoon:

- **masennuksen** hoitoon käytettävät lääkkeet (amitriptyliini, desipramiini, nortriptyliini ja klomipramiini)
- **yskänlääke** (dekstrometorfaani)
- **sydämen rytmihäiriöiden** hoitoon käytettävät lääkkeet (flekainidi ja propafenoni)
- **verenpainelääke** (metoprololi).

### **Mimpara ruoan ja juoman kanssa**

Mimpara otetaan ruoan kanssa tai heti ruoan jälkeen.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Mimpara-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. Lääkäri voi päättää muuttaa hoitoasi, jos tulet raskaaksi, sillä Mimpara saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Ei tiedetä, erittyykö Mimpara ihmisen rintamaitoon. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, pitäisikö joko imettäminen tai Mimpara-hoito lopettaa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Mimpara-valmistetta käyttävillä potilailla on esiintynyt huimausta ja kouristuskohtauksia. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla on tällaisia oireita.

### **Mimpara sisältää laktoosia**

Jos sinulla on todettu jonkin sokerin imeytymishäiriö, ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

## **3. Miten Mimpara-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääketta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Mimpara-valmistetta sinun on otettava.

Mimpara otetaan suun kautta ruoan kanssa tai heti ruoan jälkeen. Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata eikä jakaa.

Mimpara on saatavana myös rakeina avattavissa kapsleissa. Lapsille, jotka tarvitsevat pienempiä kuin 30 mg:n annoksia tai jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on annettava Mimpara-rakeita.

Lääkäri seuraa hoidon aikana terveydentilaasi säännöllisesti verikokeiden avulla ja muuttaa annostasi tarvittaessa.

*Jos saat hoitoa sekundaariseen hyperparatyreoosiin*

Mimpara-valmisteen tavanomainen aloitusannos aikuisille on 30 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa.

Mimpara-valmisteen tavanomainen aloitusannos vähintään 3-vuotiaille mutta alle 18-vuotiaille lapsille on enintään 0,20 mg/kg (painokiloa kohti) vuorokaudessa.

*Jos saat hoitoa lisäkilpirauhasen syöpään tai primaariseen hyperparatyreoosiin*

Mimpara-valmisteen tavanomainen aloitusannos aikuisille on 30 mg (yksi tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa.

#### **Jos otat enemmän Mimpara-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos olet ottanut enemmän Mimpara-valmistetta kuin sinun pitäisi. Mahdollisia yliannoksen oireita ovat puutuminen tai pistely suun ympärillä, lihassärkyt tai suonenvetot ja kouristuskohtaukset.

#### **Jos unohtat ottaa Mimpara-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos olet unohtanut ottaa Mimpara-annoksesi, ota seuraava annos normaaliin tapaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro heti lääkärille:**

- Jos havaitset puutumista tai pistelyä suun ympärillä, lihassärkyä tai suonenvetoa ja kouristuskohtauksia. Nämä oireet voivat viitata liian pieneen veren kalsiumpitoisuuteen (hypokalsemiaan).
- Jos sinulle ilmaantuu kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoamista, joka voi vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä (angioedeemaa).

#### **Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä**

- pahoinvointi ja oksentelu. Nämä ovat yleensä suhteellisen lieviä ja menevät nopeasti ohi.

#### **Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**

- huimaus
- puutumisen tai pistelyn tuntemukset (parestesia)
- ruokahaluttomuus tai heikentynyt ruokahalu
- lihaskipu
- heikkous (voimattomuus)
- ihottuma
- testosteronipitoisuuden pieneneminen
- veren suuri kaliumpitoisuus (hyperkalemia)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- päänsärky
- kouristuskohtaukset
- alhainen verenpaine (hypotensio)
- ylähengitysteiden infektio
- hengitysvaikeudet (hengenahdistus)
- yskä
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- ripuli
- vatsakipu, ylävatsakipu
- ummetus

- lihaskouristukset
- selkäkipu
- veren pieni kalsiumpitoisuus (hypokalsemia).

#### **Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin**

- nokkosihottuma (urtikaria)
- kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, joka voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema)
- poikkeuksellisen nopea tai voimakas sydämen syke, joka voi johtua veren liian pienestä kalsiumpitoisuudesta (hypokalsemian aiheuttama QT-ajan piteneminen ja kammioperäiset rytmihäiriöt).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu hyvin harvoin vajaatoiminnan pahenemista ja/tai alhainen verenpaine (hypotensio) Mimpara-valmisteen oton jälkeen.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Mimpara-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainolevyissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja lääkepurkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Mimpara sisältää**

- Vaikuttava aine on sinakalseetti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg, 60 mg tai 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat:
  - Esigelatinoitu maissitärkkelys
  - Mikrokiteinen selluloosa
  - Povidoni
  - Krospovidoni
  - Magnesiumstearaatti
  - Vedetön kolloidinen piidioksidi.
- Tablettien päällysteen aineet ovat:
  - Karnaubavaha
  - Opadry vihreä (sisältää laktoosimonohydraattia, hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), glyserolitriasettaattia, indigokarmiinia (E132), keltaista rautaoksidia (E172))
  - Opadry kirkas (sisältää hypromelloosia, makrogolia).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Mimpara on vaaleanvihreä kalvopäällysteinen tabletti. Tabletit ovat soikeita ja niissä on toisella puolella merkintä ”30”, ”60” tai ”90” ja toisella puolella ”AMG”.

30 mg:n tabletti on noin 9,7 mm pitkä ja 6,0 mm leveä.

60 mg:n tabletti on noin 12,2 mm pitkä ja 7,6 mm leveä.

90 mg:n tabletti on noin 13,9 mm pitkä ja 8,7 mm leveä.

Mimpara on saatavana 30 mg:n, 60 mg:n tai 90 mg:n kalvopäällysteinä tabletteina läpipainopakkauksissa. Läpipainopakkauksessa on 14, 28 tai 84 tablettia. Läpipainolevyt ovat pahvipakkauksessa.

Mimpara on saatavana pahvipakkaukseen pakatuissa tablettipurkeissa 30 mg:n, 60 mg:n tai 90 mg:n kalvopäällysteinä tabletteina. Yksi tablettipurkki sisältää 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

#### **Myyntiluvan haltija**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

#### **Valmistaja**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

#### **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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Mimpara 1 mg rakeet, avattavat kapselit**  
**Mimpara 2,5 mg rakeet, avattavat kapselit**  
**Mimpara 5 mg rakeet, avattavat kapselit**  
sinakalseetti

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Mimpara on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mimpara-valmistetta
3. Miten Mimpara-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mimpara-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Mimpara on ja mihin sitä käytetään**

Mimpara säätelee lisäkilpirauhashormonin eli parathormonin (PTH), kalsiumin ja fosforin pitoisuutta elimistössäsi. Sillä hoidetaan lisäkilpirauhashen sairauksia ja toimintahäiriöitä. Lisäkilpirauhasiksi kutsutaan neljää pientä rauhasia, jotka sijaitsevat kilpirauhasen lähellä kaulassa ja tuottavat lisäkilpirauhashormonia eli parathormonia (PTH).

Mimpara on tarkoitettu aikuisille:

- sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon vakavaa munuaistautia sairastaville aikuisille potilaille, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa kuona-aineiden poistamiseksi verestä.
- lisäkilpirauhasen syöpää sairastavien aikuisten potilaiden veren suuren kalsiumpitoisuuden (hyperkalsemia) pienentämiseen.
- primaarista hyperparatyreoosia sairastavien aikuisten potilaiden veren suuren kalsiumpitoisuuden (hyperkalsemian) pienentämiseen, kun lisäkilpirauhasen poisto ei ole mahdollinen.

Mimpara on tarkoitettu vähintään 3-vuotiaille mutta alle 18-vuotiaille lapsille:

- sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon vakavaa munuaistautia sairastaville potilaille, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa kuona-aineiden poistamiseksi verestä ja joiden oireita ei saada hallintaan muilla hoidoilla.

Primaarisessa ja sekundaarisessa hyperparatyreoosissa lisäkilpirauhaset tuottavat liikaa lisäkilpirauhashormonia. "Primaarinen" tarkoittaa tässä sitä, ettei hyperparatyreoosi johdu mistään muusta sairaudesta, ja "sekundaarinen" tarkoittaa, että hyperparatyreoosin on aiheuttanut jokin muu sairaus, esimerkiksi munuaistauti. Sekä primaarinen että sekundaarinen hyperparatyreoosi voivat johtaa luuston kalsiumin vähenemiseen, mikä voi aiheuttaa luukipuja ja luunmurtumia, sydän- ja verisuonisairauksia, munuais kivien muodostumista, psyykkisiä oireita ja tajuttomuutta.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mimpara-valmistetta

**Älä ota Mimpara-valmistetta**, jos olet allerginen sinakalseetille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Älä ota Mimpara-valmistetta**, jos veresi kalsiumpitoisuus on liian pieni. Lääkäri seuraa veresi kalsiumpitoisuutta.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Mimpara-valmistetta.

Ennen kuin aloitat Mimpara-valmisteen käytön, kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut:

- **kouristuskohtauksia** (epileptisiä kohtauksia). Kouristuskohtausten vaara on suurempi, jos sinulla on ollut aikaisemmin vastaavanlaisia kohtauksia.
- **maksaongelmia**
- **sydämen vajaatoimintaa.**

Mimpara pienentää veren kalsiumpitoisuutta. Mimpara-hoitoa saaneilla aikuisilla ja lapsilla on esiintynyt veren pieneen kalsiumpitoisuuteen (hypokalsemiaan) liittyneitä hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita tapahtumia.

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita, jotka voivat olla merkki liian pienestä kalsiumpitoisuudesta: lihaskouristuksia, lihasnykäyksiä tai suonenvetoa tai puutumista tai pistelyä sormissa, varpaissa tai suun ympärillä tai kouristuskohtauksia, sekavuutta tai tajuttomuutta Mimpara-hoidon aikana.

Veren pieni kalsiumpitoisuus voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä. Kun käytät Mimpara-valmistetta, kerro lääkärille, jos sydämesi tuntuu sykkivän poikkeuksellisen nopeasti tai voimakkaasti, jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä tai jos käytät lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan rytmihäiriöitä.

Ks. lisätietoja kohdasta 4.

Kerro lääkärille, jos Mimpara-hoidon aikana:

- aloitat tai lopetat tupakoinnin, sillä se voi vaikuttaa Mimpara-valmisteen tehoon.

### **Lapset ja nuoret**

Alle 18-vuotiaat lapset, joilla on lisäkilpirauhasen syöpä tai primaarinen hyperparatyreoosi, eivät saa ottaa Mimpara-valmistetta.

Jos saat hoitoa sekundaariseen hyperparatyreoosiin, lääkärin on seurattava kalsiumarvojesi ennen Mimpara-hoidon aloittamista ja Mimpara-hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla on edellä kuvattuja oireita, jotka voivat olla merkki liian pienestä kalsiumpitoisuudesta.

On tärkeää, että otat Mimpara-annoksesi juuri niin kuin lääkäri on määrännyt.

### **Muut lääkevalmisteet ja Mimpara**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, varsinkin etelkalsetidiä tai muita lääkkeitä, jotka pienentävät veren kalsiumpitoisuutta.

Sinulle ei saa määrätä Mimpara-valmistetta yhtäikää etelkalsetidin kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät seuraavia lääkkeitä.

Seuraavanlaiset lääkkeet voivat vaikuttaa Mimpara-valmisteen tehoon:

- **iho-** ja **sieni-infektioiden** hoitoon käytettävät lääkkeet (ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli)
- **bakteeri-infektioiden** hoitoon käytettävät lääkkeet (telitromysiini, rifampisiini ja siprofloksasiini)
- **HIV**-infektion ja **AIDSin** hoitoon käytettävä lääke (ritonaviiri)
- **masennuksen** hoitoon käytettävä lääke (fluvoksamiini).

Mimpara voi vaikuttaa seuraavanlaisten lääkkeiden tehoon:

- **masennuksen** hoitoon käytettävät lääkkeet (amitriptyliini, desipramiini, nortriptyliini ja klomipramiini)
- **yskänlääke** (dekstrometorfaani)
- **sydämen rytmihäiriöiden** hoitoon käytettävät lääkkeet (flekainidi ja propafenoni)
- **verenpainelääke** (metoprololi).

### **Mimpara ruoan ja juoman kanssa**

Mimpara otetaan ruoan kanssa tai heti ruoan jälkeen.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Mimpara-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. Lääkäri voi päättää muuttaa hoitoasi, jos tulet raskaaksi, sillä Mimpara saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Ei tiedetä, erittyykö Mimpara ihmisen rintamaitoon. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, pitäisikö joko imettäminen tai Mimpara-hoito lopettaa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Mimpara-valmistetta käyttävillä potilailla on esiintynyt huimausta ja kouristuskohtauksia. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla on tällaisia oireita.

## **3. Miten Mimpara-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Mimpara-valmistetta sinun on otettava.

Älä niele kapseleita kokonaisina. Kapselit avataan ja kaikki niiden sisällä olevat rakeet otetaan. Lue Mimpara-rakeiden käyttöohjeet tämän pakkausselosteen lopusta.

Annosteluvirheiden välttämiseksi eri vahvuisia rakeita ei saa sekoittaa keskenään.

### Rakeet otetaan ruoan kanssa tai heti ruoan jälkeen.

Mimpara on saatavana myös tabletteina. Lapset, jotka tarvitsevat vähintään 30 mg:n annoksia ja pystyvät nielemään tabletteja, voivat saada Mimpara-tabletteja.

Lääkäri seuraa hoidon aikana terveydentilaasi säännöllisesti verikokeiden avulla ja muuttaa annostasi tarvittaessa.

### *Jos saat hoitoa sekundaariseen hyperparatyreoosiin*

Mimpara-valmisteen tavanomainen aloitusannos aikuisille on 30 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa.

Mimpara-valmisteen tavanomainen aloitusannos vähintään 3-vuotiaille mutta alle 18-vuotiaille lapsille on enintään 0,20 mg/kg (painokiloa kohti) vuorokaudessa.

*Jos saat hoitoa lisäkilpirauhasen syöpään tai primaariseen hyperparatyreoosiin*

Mimpara-valmisteen tavanomainen aloitusannos aikuisille on 30 mg (yksi tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa.

#### **Jos otat enemmän Mimpara-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos olet ottanut enemmän Mimpara-valmistetta kuin sinun pitäisi. Mahdollisia yliannoksen oireita ovat puutuminen tai pistely suun ympärillä, lihassärkyt tai suonenvetot ja kouristuskohtaukset.

#### **Jos unohtat ottaa Mimpara-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos olet unohtanut ottaa Mimpara-annoksesi, ota seuraava annos normaaliin tapaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille:

- Jos havaitset puutumista tai pistelyä suun ympärillä, lihassärkyä tai suonenvetoa ja kouristuskohtauksia. Nämä oireet voivat viitata liian pieneen veren kalsiumpitoisuuteen (hypokalsemiaan).
- Jos sinulle ilmaantuu kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoamista, joka voi vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä (angioedeemaa).

#### **Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä**

- pahoinvointi ja oksentelu. Nämä ovat yleensä suhteellisen lieviä ja menevät nopeasti ohi.

#### **Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**

- huimaus
- puutumisen tai pistelyn tuntemukset (parestesia)
- ruokahaluttomuus tai heikentynyt ruokahalu
- lihaskipu
- heikkous (voimattomuus)
- ihottuma
- testosteronipitoisuuden pieneneminen
- veren suuri kaliumpitoisuus (hyperkalemia)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- päänsärky
- kouristuskohtaukset
- alhainen verenpaine (hypotensio)
- ylähengitysteiden infektio
- hengitysvaikeudet (hengenahdistus)
- yskä
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- ripuli
- vatsakipu, ylävatsakipu
- ummetus

- lihaskouristukset
- selkäkipu
- veren pieni kalsiumpitoisuus (hypokalsemia).

#### **Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin**

- nokkosihottuma (urtikaria)
- kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, joka voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema)
- poikkeuksellisen nopea tai voimakas sydämen syke, joka voi johtua veren liian pienestä kalsiumpitoisuudesta (hypokalsemian aiheuttama QT-ajan piteneminen ja kammiooperäiset rytmihäiriöt).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu hyvin harvoin vajaatoiminnan pahenemista ja/tai alhainen verenpaine (hypotensio) Mimpara-valmisteen oton jälkeen.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Mimpara-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Älä säilytä Mimpara-valmistetta ruokaan tai nesteeseen sekoitettuna.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Mimpara sisältää**

- Vaikuttava aine on sinakalseetti. Yksi kapseli sisältää rakeina 1 mg, 2,5 mg tai 5 mg sinakalseettia (hydrokloridina).
- Rakeiden muut aineet ovat:
  - Esigelatinoitu maissitärkkelys
  - Mikrokiteinen selluloosa
  - Povidoni
  - Krospovidoni
  - Piidioksidi, hammaslääkintään

- Kapselin kuoren aineet ovat:
  - Painoväri: musta rautaoksidi, shellakka, propyleeniglykoli
  - Liivate
  - Keltainen rautaoksidi (E172) (1 mg:n ja 2,5 mg:n kapseleissa)
  - Indigokarmiini (E132) (1 mg:n ja 5 mg:n kapseleissa)
  - Titaanidioksidi (E171) (1 mg:n, 2,5 mg:n ja 5 mg:n kapseleissa).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Mimpara-rakeet ovat väriltään valkoisia tai luonnonvalkoisia, ja ne ovat avattavissa kapseleissa. Kapseleissa on valkoinen runko-osa ja värillinen kansiosa, ja niissä on toisella puolella merkintä ”1 mg” (tummanvihreä kansiosa), ”2,5 mg” (keltainen kansiosa) tai ”5 mg” (sininen kansiosa) ja toisella puolella ”AMG”.

Mimpara on saatavana pahvipakkaukseen pakatuissa purkeissa 1 mg:n, 2,5 mg:n tai 5 mg:n kapseleina. Yksi purkki sisältää 30 kapselia.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### **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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Mimpara-rakeiden käyttöohjeet

Vain rakeet on tarkoitus niellä. Kapselin kuorta ei saa niellä.

Ota rakeet ruoan tai juoman kanssa. Ellei potilas pysty nielemään, rakeet voidaan antaa mahalaukkuun viedyn letkun (polyvinyylikloridista valmistetun nenä-mahaletkun tai maha-avanneletkun) kautta pienen vesimäärän (vähintään 5 ml) kanssa.

Jos potilas pystyy nielemään, tarvitset:

Pienen kulhon, kupillisen tai lusikallisen pehmeää ruokaa (esimerkiksi omenasosetta tai jogurttia) tai juomaa (esimerkiksi omenamehua tai munuaistautia sairastaville lapsille tarkoitettua äidinmaidonkorviketta). Rakeiden sekoittamista veteen ei suositella, sillä se voi saada lääkkeen maistumaan kitkerältä. Tarvittava ruokamäärä riippuu siitä, kuinka monta kapselia käytetään päivässä:

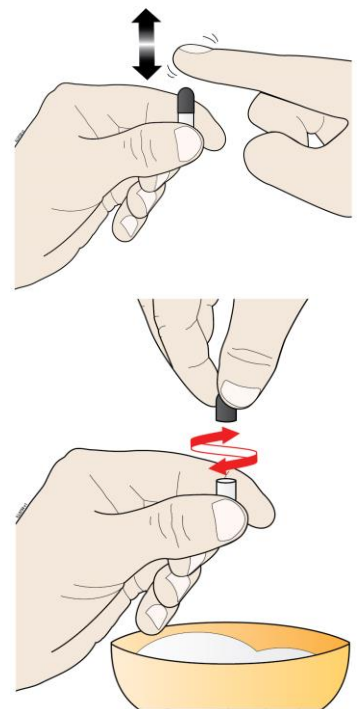
- 1–3 kapselia päivässä                      käytä vähintään 1 ruokalusikallinen (15 ml)
- 4–6 kapselia päivässä                      käytä vähintään 2 ruokalusikallista (30 ml)

- Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Tarkista, että kapselin vahvuus on oikea.
- Ota puhtaan työtason päällä purkista niin monta kapselia kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut sinua käyttämään.
- Älä sekoita eri vahvuisia rakeita keskenään, jotta et saa vahingossa väärää annosta.



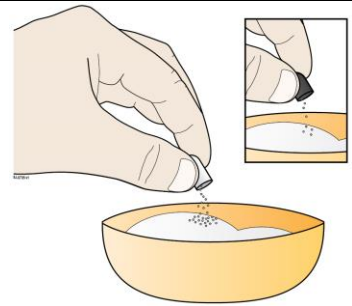
### Kapselin avaaminen:

- Pidä kapselia pystysuorassa asennossa (värillinen pää ylöspäin).
- Naputa kapselia varovasti, jotta sisältö valuu kapselin pohjalle (kapselin valkoiseen osaan).
- Pidä kapselia pystysuorassa asennossa pehmeän ruoan tai juoman yläpuolella.
- Purista varovasti kapselin yläosaa ja kierrä hiukan, jotta se irtaana. Varo, ettei kapselin sisältöä valu ulos.





- Tyhjennä kapselin pohjaosan koko sisältö ruoan tai juoman pinnalle.
- Tyhjennä myös kapselin kansiosaan mahdollisesti jääneet rakeet ruoan tai juoman pinnalle.



Heitä tyhjä kapselin kuori pois.



Ota koko ruoka- tai juoma-annos heti. Jos otat Mimpara-rakeet ruoan kanssa, juo jotakin sen jälkeen, jotta saat varmasti nieltä koko lääkeannoksen.