

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Mimpara 30 mg filmom obložene tablete  
Mimpara 60 mg filmom obložene tablete  
Mimpara 90 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Mimpara 30 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 30 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 2,74 mg laktoze.

### Mimpara 60 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 60 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 5,47 mg laktoze.

### Mimpara 90 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 90 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 8,21 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

### Mimpara 30 mg filmom obložene tablete

Svijetlozelene, ovalne (otprilike 9,7 mm duge i 6,0 mm široke), filmom obložene tablete s oznakom „AMG“ na jednoj i „30“ na drugoj strani.

### Mimpara 60 mg filmom obložene tablete

Svijetlozelene, ovalne (otprilike 12,2 mm duge i 7,6 mm široke), filmom obložene tablete s oznakom „AMG“ na jednoj i „60“ na drugoj strani.

### Mimpara 90 mg filmom obložene tablete

Svijetlozelene, ovalne (otprilike 13,9 mm duge i 8,7 mm široke), filmom obložene tablete s oznakom „AMG“ na jednoj i „90“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Sekundarni hiperparatireoidizam

##### *Odrasli*

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u odraslih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom.

##### *Pedijatrijska populacija*

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u djece u dobi od 3 godine i starije sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom u koje sekundarni HPT nije adekvatno kontroliran standardnim načinom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Mimpara može biti dio terapijskog režima koji uključuje tvari koje vežu fosfate i/ili vitamin D, kao što je preporučeno (vidjeti dio 5.1).

#### Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam u odraslih

Smanjenje hiperkalcijemije u odraslih bolesnika s:

- karcinomom paratireoidnih žlijezda.
- primarnim HPT-om, kojima je indicirana paratireoidektomija na osnovi vrijednosti serumskog kalcija (kao što je definirano relevantnim terapijskim smjernicama), ali kojima paratireoidektomija nije klinički odgovarajuća ili je kontraindicirana.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### Sekundarni hiperparatireoidizam

##### *Odrasli i starije osobe (> 65 godina)*

Preporučena početna doza za odrasle je 30 mg jedanput na dan. Dozu lijeka Mimpara treba titrirati svaka 2 do 4 tjedna, do maksimalne doze od 180 mg, primijenjene jednom dnevno da bi se u dijaliznih bolesnika postigla ciljna vrijednost paratireoidnog hormona (PTH) između 150 i 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), u testu intaktnog PTH (iPTH). Vrijednosti PTH-a treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja lijeka Mimpara. Potrebno je pridržavati se važećih terapijskih smjernica.

Vrijednosti PTH-a trebaju se kontrolirati 1 do 4 tjedna nakon započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara. Za vrijeme terapije održavanja, vrijednosti PTH-a treba kontrolirati svakih mjesec dana do tri mjeseca. Za određivanje vrijednosti PTH-a, treba odrediti ili intaktni PTH (iPTH) ili bio-intaktni PTH (biPTH); liječenje lijekom Mimpara ne mijenja odnos između iPTH-a i biPTH-a.

##### *Prilagodba doze na temelju vrijednosti serumskog kalcija*

Korigirana vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti i kontrolirati te treba biti u razini ili iznad donje granice referentnih vrijednosti prije primjene prve doze lijeka Mimpara (vidjeti dio 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcija mogu se razlikovati ovisno o metodama koje koristi lokalni laboratorij.

Tijekom titiranja doze, vrijednost serumskog kalcija treba se često kontrolirati, unutar tjedan dana od započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara. Kada je postignuta doza održavanja, vrijednost serumskog kalcija potrebno je kontrolirati otprilike mjesečno. U slučaju da korigirane vrijednosti serumskog kalcija padnu ispod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i/ili nastupe simptomi hipokalcemije, preporuča se sljedeće liječenje:

<b>Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcemije</b>	<b>Preporuke</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), ili u prisutnosti kliničkih simptoma hipokalcemije	Kako bi se povisila vrijednost serumskog kalcija mogu se primijeniti vezači fosfata koji sadrže kalcij, steroli vitamina D i/ili se može prilagoditi koncentracija kalcija u otopini za dijalizu, sukladno kliničkoj procjeni.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije unatoč pokušajima da se povisi serumski kalcij	Smanjite ili privremeno prekinite dozu lijeka Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije i vitamin D se ne može povisiti	Privremeno prekinite primjenu lijeka Mimpara sve dok vrijednosti serumskog kalcija ne dosegnu 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i/ili se simptomi hipokalcemije ne povuku. Liječenje treba ponovno započeti primjenjujući sljedeću najnižu dozu lijeka Mimpara.

#### *Pedijatrijska populacija*

Korigirana vrijednost serumskog kalcija treba biti u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za dob prije primjene prve doze lijeka Mimpara i treba se pomno pratiti (vidjeti dio 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcija mogu se razlikovati ovisno o metodama koje koristi lokalni laboratorij i dobi djeteta/bolesnika.

Preporučena početna doza za djecu u dobi ≥ 3 godine do < 18 godina je ≤ 0,20 mg/kg jednom dnevno na temelju suhe tjelesne težine bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Dozu je moguće povećavati za postizanje željenog ciljnog raspona iPTH-a. Dozu je potrebno sekvencijalno povećavati dostupnim dozama (vidjeti Tablicu 1) ne češće od svaka 4 tjedna. Dozu je moguće povećati do maksimalne doze od 2,5 mg/kg/dan, ali da ne prelazi ukupnu dnevnu dozu od 180 mg.

**Tablica 1. Dnevna doza lijeka Mimpara u pedijatrijskih bolesnika**

<b>Suha tjelesna težina bolesnika (kg)</b>	<b>Početna doza (mg)</b>	<b>Dostupne sekvencijalne doze (mg)</b>
10 do < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 i 15
≥ 12,5 do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 i 30
≥ 25 do < 36	5	5, 10, 15, 30 i 60
≥ 36 do < 50		5, 10, 15, 30, 60 i 90
≥ 50 do < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 i 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 i 180

#### *Prilagodba doze na temelju vrijednosti PTH-a*

Vrijednosti PTH-a treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja lijeka Mimpara, a iPTH treba izmjeriti 1 do 4 tjedna nakon započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara.

Dozu treba prilagoditi na temelju iPTH-a kako je prikazano niže:

- Ako je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) i  $\geq$  100 pg/ml (10,6 pmol/l), sniziti dozu lijeka Mimpara na sljedeću nižu dozu.
- Ako je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), privremeno prekinite liječenje lijekom Mimpara, ponovno započnite liječenje lijekom Mimpara uz sljedeću nižu dozu lijeka kada iPTH bude > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Ako je liječenje lijekom Mimpara bilo prekinuto više od 14 dana, ponovno započnite preporučenom početnom dozom lijeka.

#### *Prilagodba doze na temelju vrijednosti serumskog kalcija*

Vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti unutar tjedan dana od započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara.

Kada je postignuta doza održavanja, preporučuje se tjedno kontrolirati vrijednost serumskog kalcija. Vrijednost serumskog kalcija u pedijatrijskih bolesnika potrebno je održavati unutar raspona referentnih vrijednosti. Ako se vrijednost serumskog kalcija spusti ispod granica referentnih vrijednosti ili nastupe simptomi hipokalcemije, potrebno je provesti odgovarajuće korake prilagodbe doze kako je prikazano u Tablici 2 niže:

**Tablica 2. Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od  $\geq$  3 do < 18 godina**

<b>Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcemije</b>	<b>Preporuke doziranja</b>
Korigirana vrijednost serumskog kalcija je u razini ili ispod donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za dob <u>ili</u> ako nastupe simptomi hipokalcemije, neovisno o vrijednosti kalcija.	Prekinite liječenje lijekom Mimpara.*  Primijenite nadomjestke kalcija, vezače fosfata koji sadrže kalcij i/ili sterole vitamina D, kako je klinički indicirano.
Korigirana vrijednost ukupnog serumskog kalcija je iznad donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za dob <u>i</u> Simptomi hipokalcemije su se povukli.	Započnite liječenje sljedećom nižom dozom. Ako je liječenje lijekom Mimpara bilo prekinuto više od 14 dana, započnite preporučenom početnom dozom.  Ako je bolesnik primao najnižu dozu (1 mg/dan) prije prekida liječenja, započnite istom dozom (1 mg/dan).

\*Ako je doza prekinuta, korigirana vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti unutar 5 do 7 dana

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mimpara u djece mlađe od 3 godine za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma nisu još ustanovljene. Nema podataka.

#### Prelazak s etelkalcetida na lijek Mimpara

Prelazak s etelkalcetida na lijek Mimpara i odgovarajuće razdoblje ispiranja lijeka nije ispitano u bolesnika. U bolesnika koji su prestali uzimati etelkalcetid, lijek Mimpara ne smije se početi uzimati sve dok se ne završe najmanje tri uzastopne hemodijalize, nakon čega treba izmjeriti serumski kalcij. Uvjerite se da su razine serumskog kalcija unutar normalnog raspona prije početka davanja lijeka Mimpara (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

##### *Odrasli i starije osobe (> 65 godina)*

Preporučena početna doza lijeka Mimpara za odrasle je 30 mg dva puta dnevno. Dozu lijeka Mimpara treba titrirati svaka 2 do 4 tjedna, u sekvencijalnim dozama od 30 mg dva puta dnevno, 60 mg dva puta dnevno, 90 mg dva puta dnevno i 90 mg tri ili četiri puta dnevno, prema potrebi kako bi se snizile vrijednosti serumskog kalcija do gornje granice referentnih vrijednosti ili ispod nje. Maksimalna doza upotrijebljena u kliničkim ispitivanjima bila je 90 mg četiri puta dnevno.

Serumski kalcij treba kontrolirati unutar tjedan dana nakon započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara. Kada se postigne doza održavanja, serumski kalcij treba mjeriti svaka 2 do 3 mjeseca. Nakon titracije do maksimalne doze lijeka Mimpara, serumski kalcij treba kontrolirati periodično. Ako se ne postigne klinički značajno smanjenje serumskog kalcija, treba razmotriti prekid terapije lijekom Mimpara (vidjeti dio 5.1).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mimpara u djece za liječenje paratireoidnog karcinoma i primarnog hiperparatireoidizma nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba početne doze. Potreban je oprez kod primjene lijeka Mimpara u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te je potrebno pomno praćenje tijekom titracije doze i nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete treba uzeti cijele, ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

Preporučuje se lijek Mimpara uzeti s hranom ili neposredno nakon obroka jer su ispitivanja pokazala kako je bioraspoloživost cinakalceta povećana kad se uzima s hranom (vidjeti dio 5.2).

Mimpara je također dostupna u obliku granula za pedijatrijsku primjenu. Kod djece koja trebaju primiti doze manje od 30 mg ili ne mogu progutati tablete, potrebno je primijeniti Mimpara granule.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hipokalcemija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Serumski kalcij

Životno opasni događaji i smrtni ishodi povezani s hipokalcemijom zabilježeni su u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Mimpara. Manifestacije hipokalcemije mogu uključivati parestezije, mijalgije, grčeve, tetaniju i konvulzije. Sniženje vrijednosti serumskog kalcija također može produljiti QT interval i dovesti do ventrikularne aritmije uzrokovane hipokalcemijom. Slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularnih aritmija zabilježeni su u bolesnika liječenih cinakalcetom (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez u bolesnika s drugim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala, kao što su bolesnici za koje se zna da imaju sindrom produljenog QT intervala ili bolesnici koji primaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval.

Kako cinakalcet smanjuje serumski kalcij, treba pomno pratiti bolesnike zbog moguće hipokalcemije (vidjeti dio 4.2). Serumski kalcij treba kontrolirati unutar 1 tjedna nakon početka primjene ili prilagodbe doze lijeka Mimpara.

#### *Odrasli*

Liječenje lijekom Mimpara ne smije se započeti u bolesnika s vrijednostima serumskog kalcija (korigiranima za albumin) ispod donje granice referentnih vrijednosti.

U bolesnika s kroničnom bolesti bubrega na dijalizi koji su liječeni lijekom Mimpara, otprilike 30 % bolesnika imalo je najmanje jednu vrijednost serumskog kalcija manju od 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

### *Pedijatrijska populacija*

Mimpara se smije započeti samo za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u djece u dobi od  $\geq 3$  godine sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom, u koje sekundarni HPT nije adekvatno kontroliran standardnim načinom liječenja, a vrijednost serumskog kalcija je u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za dob.

Pomno pratite vrijednosti serumskog kalcija (vidjeti dio 4.2) i suradljivost bolesnika tijekom liječenja cinakalcetom. Nemojte započeti liječenje cinakalcetom ili povisiti dozu ako se sumnja na nesuradljivost.

Prije nego što započnete liječenje cinakalcetom i za vrijeme liječenja, razmotrite rizike i koristi liječenja te sposobnost bolesnika da se pridržava preporuka za praćenje i zbrinjavanje rizika od hipokalcemije.

Informirajte pedijatrijske bolesnike i/ili njihove skrbnike o simptomima hipokalcemije i važnosti pridržavanja uputa za kontrolu vrijednosti serumskog kalcija, te o doziranju i načinu primjene.

### *Bolesnici s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi*

Cinakalcet nije indiciran u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi. Ispitivanja su pokazala da odrasli bolesnici s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su cinakalcetom, imaju povećan rizik za hipokalcemiju (vrijednost serumskog kalcija  $< 8,4$  mg/dl [2,1 mmol/l]) u usporedbi sa cinakalcetom liječenim bolesnicima s kroničnom bolesti bubrega koji su na dijalizi, što može biti posljedica manje početne vrijednosti kalcija i/ili postojeće ostatne funkcije bubrega.

### Napadaji

Slučajevi napadaja zabilježeni su u bolesnika liječenih lijekom Mimpara (vidjeti dio 4.8). Prag za pojavu napadaja smanjen je kod značajnih smanjenja razine serumskog kalcija. Stoga je potrebno pomno praćenje vrijednosti serumskog kalcija u bolesnika koji se liječe lijekom Mimpara, osobito u bolesnika s napadajima u anamnezi.

### Hipotenzija i/ili pogoršanje zatajenja srca

Slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanje zatajenja srca zabilježeni su u bolesnika s oštećenom funkcijom srca kod kojih nije bilo moguće u potpunosti isključiti uzročnu povezanost s cinakalcetom i može biti posredovana smanjenjem vrijednosti serumskog kalcija (vidjeti dio 4.8).

### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Lijek Mimpara primijenite uz oprez u bolesnika koji primaju bilo koje druge lijekove za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcija. Pomno pratite serumski kalcij (vidjeti dio 4.5).

Bolesnicima koji primaju lijek Mimpara ne smije se dati etelkalcetid. Istodobna primjena može rezultirati teškom hipokalcemijom.

### Općenito

Adinamična koštana bolest može nastati ako je vrijednost PTH-a kronično suprimirana ispod otprilike 1,5 puta gornje granice normale za iPTH test. Ako se vrijednost PTH-a smanji ispod preporučenoga ciljnog raspona u bolesnika liječenih lijekom Mimpara, dozu lijeka Mimpara i/ili sterola vitamina D treba smanjiti ili prekinuti terapiju.

## Vrijednost testosterona

Vrijednost testosterona često je ispod normalnog raspona u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi, vrijednost slobodnog testosterona smanjila se za medijan od 31,3 % kod bolesnika koji su uzimali lijek Mimpara i za 16,3 % u placebo grupi nakon 6 mjeseci liječenja. Otvoreni nastavak ovog ispitivanja nije pokazao daljnje sniženje koncentracije slobodnog i ukupnog testosterona u bolesnika liječenih lijekom Mimpara u razdoblju od 3 godine. Klinički značaj ovih smanjenja serumskog testosterona nije poznat.

## Oštećenje funkcije jetre

Kako koncentracija cinakalceta u plazmi može biti 2 do 4 puta veća u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasifikacija), lijek Mimpara je potrebno primjenjivati s oprezom kod tih bolesnika i liječenje treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Lijekovi s poznatim učinkom snižavanja serumskog kalcija

Istodobna primjena drugih lijekova za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcija i lijeka Mimpara može rezultirati povećanim rizikom od hipokalcemije (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji primaju lijek Mimpara ne smije se dati etelkalcetid (vidjeti dio 4.4).

### Učinak drugih lijekova na cinakalcet

Cinakalcet se djelomično metabolizira pomoću enzima CYP3A4. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola dva puta dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, uzrokuje otprilike dvostruko povećanje razina cinakalceta. Prilagodba doze lijeka Mimpara može biti potrebna kod bolesnika liječenih lijekom Mimpara u kojih se počinje ili prekida terapija snažnim inhibitorom (npr. ketokonazol, itrakonazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir), ili induktorom (npr. rifampicin) navedenog enzima.

*In vitro* rezultati pokazuju da se cinakalcet djelomično metabolizira pomoću CYP1A2. Pušenje inducira CYP1A2; opažen je 36 do 38 % veći klirens cinakalceta kod pušača u odnosu na nepušače. Učinak inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) na razine cinakalceta u plazmi nije ispitan. Možda će biti potrebna prilagodba doze lijeka ako bolesnik počne ili prestane pušiti, ili ako počne ili prekine istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP1A2.

### *Kalcijev karbonat*

Istodobna primjena kalcijeva karbonata (jednokratna doza od 1500 mg) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.

### *Sevelamer*

Istodobna primjena sevelamera (2400 mg tri puta dnevno) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.

### *Pantoprazol*

Istodobna primjena pantoprazola (80 mg dnevno) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.



## Učinak cinakalceta na druge lijekove

Lijekovi koje metabolizira enzim P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je jak inhibitor enzima CYP2D6. Možda će biti potrebna prilagodba doze istodobno primijenjenih lijekova kada se lijek Mimpara primjenjuje s lijekovima koji se individualno titriraju, imaju uski terapijski raspon i pretežno se metaboliziraju enzimom CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptilin, klomipramin).

*Desipramin:* Istodobna primjena 90 mg cinakalceta jednom dnevno s 50 mg desipramina, tricikličkog antidepresiva koji se metabolizira prvenstveno putem CYP2D6, značajno je povećala izloženost desipraminu 3,6 puta (90 % CI 3,0, 4,4) u brzih CYP2D6 metabolizatora.

*Dekstrometorfan:* Višekratne doze od 50 mg cinakalceta povećavale AUC 30 mg dekstrometorfana (pretežno se metabolizira enzimom CYP2D6) za 11 puta u brzih CYP2D6 metabolizatora.

*Varfarin:* Višekratne peroralne doze cinakalceta nisu utjecale na farmakokinetiku ili farmakodinamiku (mjerenu protrombinskim vremenom i faktorom koagulacije VII) varfarina.

Izostanak učinka cinakalceta na farmakokinetiku R- i S-varfarina i izostanak autoindukcije nakon višestrukih doza u bolesnika, ukazuje da cinakalcet nije induktor CYP3A4, CYP1A2 ili CYP2C9 kod ljudi.

*Midazolam:* Istodobna primjena cinakalceta (90 mg) s peroralno primijenjenim midazolamom (2 mg), supstratom CYP3A4 i CYP3A5, nije promijenila farmakokinetiku midazolama. Ti podaci ukazuju da cinakalcet ne bi utjecao na farmakokinetiku onih skupina lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP3A5, kao što su određeni imunosupresivi, uključujući ciklosporin i takrolimus.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni cinakalceta u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne štetne učinke na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Nije opažena embrionalna ili fetalna toksičnost u ispitivanjima na skotnim štakorima i kunićima, uz iznimku smanjenja težine fetusa u štakora pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Mimpara se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za fetus.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cinakalcet u majčino mlijeko u ljudi. Cinakalcet se izlučuje u mlijeku ženke štakora u laktaciji uz visok omjer između mlijeka i plazme. Odluku o prekidu dojenja ili liječenja lijekom Mimpara treba donijeti na osnovi pomne procjene koristi i rizika.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka vezano uz utjecaj cinakalceta na plodnost. Nije bilo utjecaja na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Mimpara može imati značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer su omaglica i napadaji prijavljeni u bolesnika koji su uzimali ovaj lijek (vidjeti dio 4.4).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### Sekundarni hiperparatireoidizam, paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

Na temelju dostupnih podataka od bolesnika koji su primali cinakalcet u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj skupini, najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje bile su blage do umjerene težine i prolazne naravi u većine bolesnika. Prekid terapije zbog nuspojava uglavnom je učinjen zbog mučnine i povraćanja.

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave, za koje se smatra da postoji barem mogućnost da se mogu pripisati liječenju cinakalcetom u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj skupini prema procjeni uzročno-posljedične veze na temelju najboljih dokaza navedene su niže prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Incidencija nuspojava u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet je sljedeća:

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Poremećaji imunološkog sustava	često*	reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	anoreksija smanjeni apetit
Poremećaji živčanog sustava	često	napadaji <sup>†</sup> omaglica parestezija glavobolja
Srčani poremećaji	nepoznato*	pogoršanje zatajenja srca <sup>†</sup> produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom <sup>†</sup>
Krvožilni poremećaji	često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	infekcija gornjih dišnih puteva dispneja kašalj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina povraćanje
	često	dispepsija proljevo bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	često	mialgija mišićni grčevi bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	astenija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Pretrage	često	hipokalcemija <sup>†</sup> hiperkalemija snižene razine testosterona <sup>†</sup>

<sup>†</sup>vidjeti dio 4.4

\*vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“

### Opis odabranih nuspojava

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem i urtikariju identificirane su tijekom primjene lijeka Mimpara nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti pojedinih standardnih izraza uključujući angioedem i urtikariju ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka.

#### *Hipotenzija i/ili pogoršanje zatajenja srca*

Tijekom praćenja sigurnosti lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni su idiosinkrazijski slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanja zatajenja srca u bolesnika liječenih cinakalcetom s oštećenom srčanom funkcijom, čija se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

#### *Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom*

Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom identificirani su tijekom primjene lijeka Mimpara nakon stavljanja u promet, s time da se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mimpara za liječenje sekundarnog HPT-a u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji primaju dijalizu ocijenjivana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj skupini (vidjeti dio 5.1). Od svih pedijatrijskih ispitanika koji su bili izloženi cinakalcetu u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 19 ispitanika (24,1 %; 64,5 na 100 ispitanik-godina) imalo najmanje jedan štetni događaj hipokalcemije. Smrtni ishod bio je zabilježen u kliničkom ispitivanju u jednog pedijatrijskog bolesnika s teškom hipokalcemijom (vidjeti dio 4.4).

Mimpara se smije koristiti kod pedijatrijskih bolesnika samo ako potencijalna korist opravdava potencijalan rizik.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Doze titrirane do 300 mg jednom dnevno bile su primijenjene kod odraslih bolesnika na dijalizi bez štetnih ishoda. Dnevna doza od 3,9 mg/kg bila je propisana pedijatrijskom bolesniku na dijalizi u kliničkom ispitivanju, uz naknadnu blagu bol u truhu, mučninu i povraćanje.

Predoziranje lijekom Mimpara može uzrokovati hipokalcemiju. U slučaju predoziranja, bolesnike se mora nadzirati zbog znakova i simptoma hipokalcemije a liječenje mora biti simptomatsko i potporno. Kako se cinakalcet u visokoj mjeri veže za proteine, hemodijaliza nije učinkovita u liječenju predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, antiparatiroidne tvari, ATK oznaka: H05BX01.

#### Mehanizam djelovanja

Receptori kalcija na površini glavnih stanica paratiroidne žlijezde glavni su regulatori sekrecije PTH-a. Cinakalcet je kalcimimetik koji direktno smanjuje vrijednost PTH-a, povećavajući osjetljivost receptora za izvanstanični kalcij. Sniženje PTH-a povezano je s istodobnim sniženjem serumske vrijednosti kalcija.

Sniženje PTH-a korelira s koncentracijom cinakalceta.

Nakon što se uspostavi stanje dinamičke ravnoteže, serumska koncentracija kalcija ostaje stalna kroz interval doziranja.

#### Sekundarni hiperparatiroidizam

##### *Odrasli*

Tri šestomjesečna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja provedena su u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega i nekontroliranim sekundarnim HPT-om na dijalizi (n = 1136). Demografske i početne karakteristike bile su reprezentativne za populaciju dijaliziranih bolesnika sa sekundarnim HPT-om. Srednja početna vrijednost iPTH-a u tri ispitivanja bila je 733 pg/ml i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) za cinakalcet i placebo skupinu. Na početku ispitivanja 66 % bolesnika primalo je sterole vitamina D, a > 90 % bolesnika primalo je tvari koje vežu fosfate. Značajno smanjenje iPTH-a, umnoška serumskog kalcija i fosfora (Ca x P) te kalcija i fosfora, primijećena je u grupi liječenih cinakalcetom, u usporedbi s placebo grupom koja je liječena standardnim načinom i rezultati su bili konzistentni u sva tri ispitivanja. U svakoj od studija primarni ishod (postotak bolesnika s iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) postignut je u 41 %, 46 % i 35 % bolesnika liječenih cinakalcetom, u usporedbi sa 4 %, 7 % i 6 % bolesnika koji su primili placebo. Oko 60 % bolesnika liječenih cinakalcetom postiglo je sniženje vrijednosti iPTH za ≥ 30 % i taj učinak bio je konzistentan, bez obzira na početnu vrijednost iPTH-a. Prosječno sniženje serumskog umnoška kalcija i fosfora (Ca x P) te kalcija i fosfora, bilo je 14 %, 7 % odnosno 8 %.

Sniženje iPTH-a i Ca x P održavalo se tijekom 12 mjeseci liječenja. Cinakalcet je snizio iPTH i Ca x P, vrijednosti kalcija i fosfora bez obzira na početnu vrijednost iPTH-a ili Ca x P, tip dijalize (PD napram HD), trajanje dijalize i bez obzira na davanje sterola vitamina D.

Sniženje PTH-a bilo je povezano sa statistički neznačajnim sniženjem biljega koštanog metabolizma (koštane alkalne fosfataze, N-telopeptida, koštane pregradnje i koštane fibroze). U post-hoc analizi objedinjenih rezultata iz 6-mjesečnih i 12-mjesečnih kliničkih ispitivanja, Kaplan-Meierovom metodom procijenjeno je manje koštanih prijeloma i paratiroidne hiperkalcemije u cinakalcet grupi u usporedbi s kontrolnom grupom.

Ispitivanja bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatiroidizmom koji nisu na dijalizi, pokazala su da cinakalcet smanjuje vrijednosti PTH-a do sličnih granica kao i u bolesnika s završnim stadijem bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatiroidizmom koji su na dijalizi. Međutim, djelotvornost, sigurnost i optimalna doza te ciljevi terapije nisu dokazani u liječenju predijalizičnih bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ova ispitivanja su pokazala da kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su cinakalcetom, postoji povećan rizik hipokalcemije, u usporedbi s bolesnicima sa završnim stadijem bolesti bubrega liječenih cinakalcetom koji su na dijalizi, što može biti zbog niže početne vrijednosti kalcija i/ili postojeće ostatne bubrežne funkcije.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kliničko ispitivanje u kojem se procjenjivao cinacalcet naspram placebo u smanjenju rizika od mortaliteta svih uzroka i kardiovaskularnih događaja u 3883 bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i kroničnom bolešću bubrega na dijalizi. Ispitivanje nije postiglo primarni cilj da pokaže smanjenje rizika od mortaliteta svih uzroka ili kardiovaskularnih događaja uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, zatajenje srca ili periferni krvožilni događaj (HR 0,93; 95 % CI: 0,85, 1,02;  $p = 0,112$ ). Nakon prilagodbe za početne značajke u sekundarnoj analizi, HR za primarni kompozitni ishod iznosio je 0,88; 95 % CI: 0,79, 0,97.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost cinacalceta za liječenje sekundarnog HPT-a u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji primaju dijalizu ocjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj skupini.

Ispitivanje 1 bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje s 43 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina randomiziranih u skupinu koja je primala cinacalcet ( $n = 22$ ) ili placebo ( $n = 21$ ). Ispitivanje se sastojalo od perioda titracije doze u trajanju od 24 tjedna, nakon čega je uslijedila faza ocjene djelotvornosti u trajanju od 6 tjedana, te otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 30 tjedana. Srednja dob na početku ispitivanja bila je 13 godina (raspon od 6 do 18 godina). Većina bolesnika (91%) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH-a na početku ispitivanja bila je 757,1 (440,1) pg/ml u skupini koja je primala cinacalcet i 795,8 (537,9) pg/ml u skupini koja je primala placebo. Srednja vrijednost (SD) korigiranih koncentracija ukupnog serumskog kalcija na početku ispitivanja bila je 9,9 (0,5) mg/dl u skupini koja je primala cinacalcet i 9,9 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala placebo. Srednja maksimalna dnevna doza cinacalceta bila je 1,0 mg/kg/dan.

Postotak bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od  $\geq 30\%$  u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti; 25. do 30. tjedan) iznosio je 55 % u skupini koja je primala cinacalcet i 19,0 % u skupini koja je primala placebo ( $p = 0,02$ ). Srednja vrijednost razina serumskog kalcija tijekom faze ocjene djelotvornosti bila je unutar referentnih vrijednosti za skupinu liječenu cinacalcetom. Ovo ispitivanje je prekinuto ranije zbog smrtnog ishoda povezanog s teškom hipokalcemijom u skupini koja je primala cinacalcet (vidjeti dio 4.8).

Ispitivanje 2 bilo je otvoreno ispitivanje s 55 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina (srednja dob 13 godina) randomiziranih u skupinu koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje ( $n = 27$ ) ili samo standardno liječenje ( $n = 28$ ). Većina bolesnika (75 %) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH-a na početku ispitivanja bila je 946 (635) pg/ml u skupini koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje i 1228 (732) pg/ml u skupini koja je primala samo standardno liječenje. Srednja vrijednost (SD) korigiranih koncentracija ukupnog serumskog kalcija na početku ispitivanja bila je 9,8 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje i 9,8 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala samo standardno liječenje. Dvadesetpet (25) ispitanika je primilo najmanje jednu dozu cinacalceta, a srednja maksimalna dnevna doza cinacalceta bila je 0,55 mg/kg/dan. Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od  $\geq 30\%$  u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti; 17. do 20. tjedan). Smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od  $\geq 30\%$  u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti postignuto je u 22 % bolesnika u skupini koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje i u 32 % bolesnika u skupini koja je primala samo standardno liječenje.

Ispitivanje 3 bilo je otvoreno ispitivanje sigurnosti na jednoj skupini u trajanju od 26 tjedana u bolesnika u dobi od 8 mjeseci do < 6 godina (srednja dob 3 godine). Bolesnici koji su istodobno primjenjivali lijekove za koje je poznato da produljuju korigirani QT interval bili su isključeni iz ispitivanja. Srednja suha težina na početku ispitivanja bila je 12 kg. Početna doza cinacalceta bila je 0,20 mg/kg. Većina bolesnika (89 %) koristila je sterole vitamina D na početku ispitivanja.

Sedamnaest (17) bolesnika primilo je najmanje jednu dozu cinakalceta, a 11 je završilo najmanje 12 tjedana liječenja. Nijedan bolesnik u dobi od 2-5 godina nije imao korigiranu vrijednost serumskog kalcija < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Početna vrijednost iPTH-a smanjena je za  $\geq 30\%$  u 71 % (12 od 17) bolesnika u ispitivanju.

### Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam

U jednom ispitivanju 46 odraslih bolesnika (29 s karcinomom paratireoidnih žlijezda i 17 s primarnim hiperparatireoidizmom i teškom hiperkalcemijom kod kojih paratireoidektomija nije uspjela ili je bila kontraindicirana) liječeno je cinakalcetom do tri godine (prosječno 328 dana bolesnici s karcinomom paratireoidnih žlijezda i prosječno 347 dana bolesnici s primarnim HPT-om). Doza cinakalceta bila je između 30 mg dva puta dnevno i 90 mg četiri puta dnevno. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je smanjenje serumskog kalcija za  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). U bolesnika s karcinomom paratireoidnih žlijezda srednja vrijednost serumskog kalcija smanjila se sa 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), a u bolesnika s primarnim HPT-om vrijednost serumskog kalcija smanjila se s 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). Od 29 bolesnika, 18 (62 %) s karcinomom paratireoidnih žlijezda i 15 od 17 bolesnika (88 %) s primarnim HPT-om postiglo je smanjenje serumskog kalcija od  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

U placebom kontrolirano ispitivanje, trajanja 28 tjedana, bilo je uključeno 67 odraslih bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom koji su ispunjavali uvjete za paratireoidektomiju na temelju korigiranog ukupnog kalcija u serumu ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) ali  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l), ali koji nisu mogli biti podvrgnuti paratireoidektomiji. Cinakalcet je uveden u dozi od 30 mg dva puta dnevno i titriran tako da održava korigirani ukupni kalcij u serumu unutar normalnog raspona. Značajno viši postotak bolesnika liječenih cinakalcetom je dosegao srednju korigiranu ukupnu koncentraciju kalcija u serumu  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) i sniženje srednje korigirane ukupne koncentracije kalcija u serumu  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) od početne vrijednosti, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (75,8 % naspram 0 % odnosno 84,8 % naspram 5,9 %).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lijeka Mimpara, maksimalna koncentracija cinakalceta u plazmi postiže se nakon otprilike 2 do 6 sati. Na osnovi usporedbe između ispitivanja, apsolutna bioraspoloživost cinakalceta u osoba koje su na tašte procijenjena je na oko 20 do 25 %. Uzimanje lijeka Mimpara s hranom povećava bioraspoloživost cinakalceta za oko 50 do 80 %. Povećanje koncentracije cinakalceta u plazmi slično je bez obzira na količinu masti u obroku.

Pri dozama iznad 200 mg apsorpcija je zasićena, najvjerojatnije zbog loše topivosti.

### Distribucija

Volumen distribucije je velik (oko 1000 litara), što ukazuje na široku distribuciju. Cinakalcet je oko 97 % vezan za proteine plazme i minimalno se distribuira u crvene krvne stanice.

Nakon apsorpcije, koncentracije cinakalceta smanjuju se na bifazičan način s početnim poluvijekom od oko 6 sati i terminalnim poluvijekom od 30 do 40 sati. Razine cinakalceta u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana, uz minimalno nakupljanje lijeka. Farmakokinetika cinakalceta s vremenom se ne mijenja.

### Biotransformacija

Cinakalcet se metabolizira putem više enzima, pretežno s CYP3A4 i CYP1A2 (doprinos CYP1A2 nije klinički okarakteriziran). Najvažniji cirkulirajući metaboliti su neaktivni.

Na osnovi *in vitro* podataka, cinakalcet je snažan inhibitor CYP2D6, ali nije inhibitor drugih CYP enzima u koncentracijama koje se postižu kliničkom primjenom, uključujući CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 niti je induktor CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

### Eliminacija

Nakon primjene radioaktivno obilježene doze od 75 mg zdravim dobrovoljcima, cinakalcet se brzo i ekstenzivno metabolizira oksidacijom, a nakon toga konjugacijom. Bubrežno izlučivanje metabolita bilo je prevladavajući oblik eliminacije radioaktivno obilježene doze. Oko 80 % doze otkriveno je u urinu i 15 % u stolici.

### Linearnost/nelinearnost

AUC (površina ispod krivulje) i  $C_{max}$  (vršna koncentracija) cinakalceta raste linearno u rasponu doza od 30 do 180 mg jednom dnevno.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Ubrzo nakon doziranja, vrijednost PTH-a počinje opadati do najnižih vrijednosti nakon 2 do 6 sati od primjene lijeka, što odgovara  $C_{max}$  cinakalceta. Nakon toga, kako razina cinakalceta počinje padati, razine PTH-a se povećavaju do 12 sati nakon primjene lijeka i supresija PTH-a ostaje stalna do kraja intervala doziranja jednom dnevno. Vrijednosti PTH-a u kliničkim ispitivanjima s lijekom Mimpara bile su mjerene na kraju intervala doziranja.

*Stariji:* Nema klinički relevantnih razlika farmakokinetike cinakalceta zbog dobi.

*Renalna insuficijencija:* Farmakokinetički profil cinakalceta u bolesnika s blagom, umjerenom i teškom renalnom insuficijencijom, kao i u bolesnika na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi, usporediv je s onim u zdravih dobrovoljaca.

*Jetrena insuficijencija:* Blago oštećenje funkcija jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku cinakalceta. Uspoređujući s osobama s urednom jetrenom funkcijom, prosječni AUC cinakalceta bio je oko dva puta viši kod osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i oko četiri puta viši u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre. Prosječni poluvijek cinakalceta produljen je za 33% i 70 % u bolesnika s umjerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre. Oštećenje funkcije jetre ne mijenja vezanje cinakalceta za proteine. Kako se doza titrira za svakog pojedinca na osnovi sigurnosnog profila i djelotvornosti, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze u osoba s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

*Spol:* Klirens cinakalceta može biti manji u žena nego u muškaraca. Kako se doza titrira za svakog pojedinca, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze prema spolu.

*Pedijatrijska populacija:* Farmakokinetika cinakalceta ispitana je u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega u dobi od 3 do 17 godina. Nakon jednokratne i višekratnih peroralnih dnevnih doza cinakalceta, koncentracije cinakalceta u plazmi ( $C_{max}$  i AUC vrijednosti nakon normalizacije prema dozi i tjelesnoj težini) bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika.

Farmakokinetička analiza populacije je provedena za procjenu učinaka demografskih karakteristika. Ova analiza je pokazala da ne postoji značajan utjecaj dobi, spola, rase, tjelesne površine i tjelesne težine na farmakokinetiku cinakalceta.

*Pušenje:* Klirens cinakalceta veći je u pušača nego kod nepušača, najvjerojatnije zbog indukcije metabolizma posredovanog putem CYP1A2. Ako bolesnik prestane ili počne pušiti, može se promijeniti razina cinakalceta u plazmi i možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Cinakalcet nije imao teratogeno djelovanje kod kunića kojima je dana doza od 0,4 puta maksimalne humane doze za sekundarni HPT (180 mg dnevno) na osnovi AUC. Neteratogena doza u štakora bila je, na osnovi AUC, 4,4 puta veća od maksimalne doze za sekundarni HPT. Nije bilo učinaka na plodnost u štakora ženskog i muškog spola izloženih dozi 4 puta većoj od humane doze od 180 mg/dnevno (sigurnosne granice u maloj grupi bolesnika koji su primali maksimalnu kliničku dozu od 360 mg dnevno bile bi otprilike polovica od gore navedenih).

U oplodjenih štakora došlo je do lagana smanjenja tjelesne težine i potrošnje hrane pri najvećoj dozi. Smanjena težina fetusa primijećena je u štakora pri dozama pri kojima su ženke štakora imale hipokalcemiju. Dokazano je da cinakalcet prolazi placentarnu barijeru u kunića.

Cinakalcet nije pokazao genotoksični ili karcinogeni potencijal. Sigurnosne granice u toksikološkim ispitivanjima su male zbog zapažene hipokalcemije koja je ograničavala dozu na životinjskim modelima. Katarakta i opacifikacija leća primijećena je u ispitivanjima toksikologije i karcinogeničnosti s ponovljenim dozama u glodavaca, ali nisu primijećeni u pasa i majmuna ili u kliničkim ispitivanjima gdje je praćena pojava katarakte. Poznato je kako se katarakta javlja u glodavaca kao rezultat hipokalcemije.

U *in vitro* ispitivanjima, pod istim eksperimentalnim uvjetima, pronađeno je da su  $IC_{50}$  vrijednosti transportera serotonina i  $K_{ATP}$  kanala bile 7, odnosno 12 puta veće nego  $EC_{50}$  za receptore osjetljive na kalcij. Klinički značaj nije poznat, ali mogućnost da cinakalcet djeluje na te sekundarne ciljeve ne može se potpuno isključiti.

U ispitivanjima toksičnosti na mladim psima opaženi su tremori kao posljedica smanjenog serumskog kalcija, emeza, gubitak tjelesne težine i dobivanje na tjelesnoj težini, smanjena masa eritrocita, blago smanjeni parametri gustoće kostiju, reverzibilno širenje epifizne ploče dugih kostiju, te histološke limfoidne promjene (ograničene na prsnu šupljinu i pripisane kroničnoj emezi). Svi navedeni učinci zabilježeni su kod systemske izloženosti, na temelju AUC, približno ekvivalentne izloženosti u bolesnika kod maksimalne doze za sekundarni HPT.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)  
mikrokristalična celuloza  
povidon  
krospovidon  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

#### Ovojnica tablete

karnauba vosak  
laktoza hidrat  
hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
gliceroltriacetat  
FD&C Blue (E132)  
željezov oksid, žuti (E172)  
makrogol



## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aclar/PVC/PVAc/aluminij blister sadrži 14 tableta. Pakiranje s 14 tableta (1 blister), 28 tableta (2 blistera) i 84 tableta (6 blistera) u kutiji.

Boca od HDPE s pamučnom vatom, i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, sa zaštitnom folijom, pakirana u kutiju. Jedna boca sadrži 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/001 – 30 mg - kutija s 14 tableta  
EU/1/04/292/002 – 30 mg - kutija s 28 tableta  
EU/1/04/292/003 – 30 mg - kutija s 84 tablete  
EU/1/04/292/004 – 30 mg - boca s 30 tableta  
EU/1/04/292/005 – 60 mg - kutija s 14 tableta  
EU/1/04/292/006 – 60 mg - kutija s 28 tableta  
EU/1/04/292/007 – 60 mg - kutija s 84 tablete  
EU/1/04/292/008 – 60 mg - boca s 30 tableta  
EU/1/04/292/009 – 90 mg - kutija s 14 tableta  
EU/1/04/292/010 – 90 mg - kutija s 28 tableta  
EU/1/04/292/011 – 90 mg - kutija s 84 tablete  
EU/1/04/292/012 – 90 mg - boca s 30 tableta

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22. listopada 2004.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2009.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Mimpara 1 mg granule u kapsulama za otvaranje  
Mimpara 2,5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
Mimpara 5 mg granule u kapsulama za otvaranje

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mimpara 1 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 1 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

Mimpara 2,5 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 2,5 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

Mimpara 5 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži 5 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Bijele do bjelkaste granule u kapsulama za otvaranje.

Mimpara 1 mg granule u kapsulama za otvaranje

Kapsula se sastoji od tamnozelene kapice s oznakom „AMG“ i bijelog neprozirnog tijela s oznakom „1 mg“.

Mimpara 2,5 mg granule u kapsulama za otvaranje

Kapsula se sastoji od intenzivno žute kapice s oznakom „AMG“ i bijelog neprozirnog tijela s oznakom „2,5 mg“.

Mimpara 5 mg granule u kapsulama za otvaranje

Kapsula se sastoji od plave kapice s oznakom „AMG“ i bijelog neprozirnog tijela s oznakom „5 mg“.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Sekundarni hiperparatireoidizam

*Odrasli*

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u odraslih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom.

*Pedijatrijska populacija*

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) u djece u dobi od 3 godine i starije sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom u koje sekundarni HPT nije adekvatno kontroliran standardnim načinom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Mimpara može biti dio terapijskog režima koji uključuje tvari koje vežu fosfate i/ili vitamin D, kao što je preporučeno (vidjeti dio 5.1).

### Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam u odraslih

Smanjenje hiperkalcijemije u odraslih bolesnika s:

- karcinomom paratireoidnih žlijezda
- primarnim HPT-om, kojima je indicirana paratireoidektomija na osnovi vrijednosti serumskog kalcija (kao što je definirano relevantnim terapijskim smjernicama), ali kojima paratireoidektomija nije klinički odgovarajuća ili je kontraindicirana.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

### Doziranje

#### Sekundarni hiperparatireoidizam

*Odrasli i starije osobe (> 65 godina)*

Preporučena početna doza za odrasle je 30 mg jedanput na dan. Dozu lijeka Mimpara treba titrirati svaka 2 do 4 tjedna, do maksimalne doze od 180 mg, primijenjene jednom dnevno da bi se u dijaliznih bolesnika postigla ciljna vrijednost paratireoidnog hormona (PTH) između 150 i 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), u testu intaktnog PTH (iPTH). Vrijednosti PTH-a treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja lijeka Mimpara. Potrebno je pridržavati se važećih terapijskih smjernica.

Vrijednosti PTH-a trebaju se kontrolirati 1 do 4 tjedna nakon započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara. Za vrijeme terapije održavanja, vrijednosti PTH-a treba kontrolirati svakih mjesec dana do tri mjeseca. Za određivanje vrijednosti PTH-a, treba odrediti ili intaktni PTH (iPTH) ili bio-intaktni PTH (biPTH); liječenje lijekom Mimpara ne mijenja odnos između iPTH-a i biPTH-a.

*Prilagodba doze na temelju vrijednosti serumskog kalcija*

Korigirana vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti i kontrolirati te treba biti u razini ili iznad donje granice referentnih vrijednosti prije primjene prve doze lijeka Mimpara (vidjeti dio 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcija mogu se razlikovati ovisno o metodama koje koristi lokalni laboratorij.

Tijekom titriranja doze, vrijednost serumskog kalcija treba se često kontrolirati, unutar tjedan dana od započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara. Kada je postignuta doza održavanja, vrijednost serumskog kalcija potrebno je kontrolirati otprilike mjesečno. U slučaju da korigirane vrijednosti serumskog kalcija padnu ispod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i/ili nastupe simptomi hipokalcemije, preporuča se sljedeće liječenje:

<b>Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcemije</b>	<b>Preporuke</b>
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), ili u prisutnosti kliničkih simptoma hipokalcemije	Kako bi se povisila vrijednost serumskog kalcija mogu se primijeniti vezači fosfata koji sadrže kalcij, steroli vitamina D i/ili se može prilagoditi koncentracija kalcija u otopini za dijalizu, sukladno kliničkoj procjeni.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije unatoč pokušajima da se povisi serumski kalcij	Smanjite ili privremeno prekinite dozu lijeka Mimpara.

<b>Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcemije</b>	<b>Preporuke</b>
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije i vitamin D se ne može povisiti	Privremeno prekinite primjenu lijeka Mimpara sve dok vrijednosti serumskog kalcija ne dosegnu 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i/ili se simptomi hipokalcemije ne povuku. Liječenje treba ponovno započeti primjenjujući sljedeću najnižu dozu lijeka Mimpara.

#### *Pedijatrijska populacija*

Korigirana vrijednost serumskog kalcija treba biti u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za dob prije primjene prve doze lijeka Mimpara, i treba se pomno pratiti (vidjeti dio 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcija mogu se razlikovati ovisno o metodama koje koristi lokalni laboratorij i dobi djeteta/bolesnika.

Preporučena početna doza za djecu u dobi ≥ 3 godine do < 18 godina je ≤ 0,20 mg/kg jednom dnevno na temelju suhe tjelesne težine bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Dozu je moguće povećavati za postizanje željenog ciljnog raspona iPTH-a. Dozu je potrebno sekvencijalno povećavati dostupnim dozama (vidjeti Tablicu 1) ne češće od svaka 4 tjedna. Dozu je moguće povećati do maksimalne doze od 2,5 mg/kg/dan, ali da ne prelazi ukupnu dnevnu dozu od 180 mg.

**Tablica 1. Dnevna doza lijeka Mimpara u pedijatrijskih bolesnika**

<b>Suha tjelesna težina bolesnika (kg)</b>	<b>Početna doza (mg)</b>	<b>Dostupne sekvencijalne doze (mg)</b>
10 do < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 i 15
≥ 12,5 do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 i 30
≥ 25 do < 36	5	5, 10, 15, 30 i 60
≥ 36 do < 50		5, 10, 15, 30, 60 i 90
≥ 50 do < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 i 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 i 180

#### *Korekcija doze na temelju vrijednosti PTH-a*

Vrijednosti PTH-a treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja lijeka Mimpara, a iPTH treba izmjeriti 1 do 4 tjedna nakon započete terapije ili korekcije doze lijeka Mimpara.

Dozu treba prilagoditi na temelju iPTH-a kako je prikazano niže:

- Ako je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) i ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), sniziti dozu lijeka Mimpara na sljedeću nižu dozu.
- Ako je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), privremeno prekinite liječenje lijekom Mimpara, ponovno započnite liječenje lijekom Mimpara uz sljedeću nižu dozu lijeka kada iPTH bude > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Ako je liječenje lijekom Mimpara bilo prekinuto više od 14 dana, ponovno započnite preporučenom početnom dozom lijeka.

#### *Korekcija doze na temelju vrijednosti serumskog kalcija*

Vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti unutar tjedna dana od započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara.

Kada je postignuta doza održavanja, preporučuje se tjedno kontrolirati vrijednost serumskog kalcija. Vrijednost serumskog kalcija u pedijatrijskih bolesnika potrebno je održavati unutar raspona referentnih vrijednosti. Ako se vrijednost serumskog kalcija spusti ispod granica referentnih vrijednosti ili nastupe simptomi hipokalcemije, potrebno je provesti odgovarajuće korake prilagodbe doze kako je prikazano u Tablici 2 niže:

**Tablica 2. Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od  $\geq 3$  do  $< 18$  godina**

<b>Korigirana vrijednost serumskog kalcija ili klinički simptomi hipokalcemije</b>	<b>Preporuke doziranja</b>
Korigirana vrijednost serumskog kalcija je u razini ili ispod donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za dob ili ako nastupe simptomi hipokalcemije, neovisno o vrijednosti kalcija.	Prekinite liječenje lijekom Mimpara.*  Primijenite nadomjestke kalcija, vezače fosfata koji sadrže kalcij i/ili sterole vitamina D, kako je klinički indicirano.
Korigirana vrijednost ukupnog serumskog kalcija je iznad donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za dob i  Simptomi hipokalcemije su se povukli.	Započnite liječenje sljedećom nižom dozom. Ako je liječenje lijekom Mimpara bilo prekinuto više od 14 dana, započnite preporučenom početnom dozom.  Ako je bolesnik primao najnižu dozu (1 mg/dan) prije prekida liječenja, započnite istom dozom (1 mg/dan).

\*Ako je doza prekinuta, korigirana vrijednost serumskog kalcija treba se mjeriti unutar 5 do 7 dana

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mimpara u djece mlađe od 3 godine za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma nisu još ustanovljene. Nema podataka.

#### Prelazak s etelkalcetida na lijek Mimpara

Prelazak s etelkalcetida na lijek Mimpara i odgovarajuće razdoblje ispiranja lijeka nije ispitano u bolesnika. U bolesnika koji su prestali uzimati etelkalcetid, lijek Mimpara ne smije se početi uzimati sve dok se ne završe najmanje tri uzastopne hemodijalize, nakon čega treba izmjeriti serumski kalcij. Uvjerite se da su razine serumskog kalcija unutar normalnog raspona prije početka davanja lijeka Mimpara (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

##### *Odrasli i starije osobe (> 65 godina)*

Preporučena početna doza lijeka Mimpara za odrasle je 30 mg dva puta dnevno. Dozu lijeka Mimpara treba titrirati svaka 2 do 4 tjedna, u sekvencijalnim dozama od 30 mg dva puta dnevno, 60 mg dva puta dnevno, 90 mg dva puta dnevno i 90 mg tri ili četiri puta dnevno, prema potrebi kako bi se snizile vrijednosti serumskog kalcija do gornje granice referentnih vrijednosti ili ispod nje. Maksimalna doza upotrijebljena u kliničkim ispitivanjima bila je 90 mg četiri puta dnevno.

Serumski kalcij treba kontrolirati unutar tjedan dana nakon započete terapije ili prilagodbe doze lijeka Mimpara. Kada se postigne doza održavanja, serumski kalcij treba mjeriti svaka 2 do 3 mjeseca. Nakon titracije do maksimalne doze lijeka Mimpara, serumski kalcij treba kontrolirati periodično. Ako se ne postigne klinički značajno smanjenje serumskog kalcija, treba razmotriti prekid terapije lijekom Mimpara (vidjeti dio 5.1).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mimpara u djece za liječenje paratireoidnog karcinoma i primarnog hiperparatireoidizma nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba početne doze. Potreban je oprez kod primjene lijeka Mimpara u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te je potrebno pomno praćenje tijekom titracije doze i nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

## Način primjene

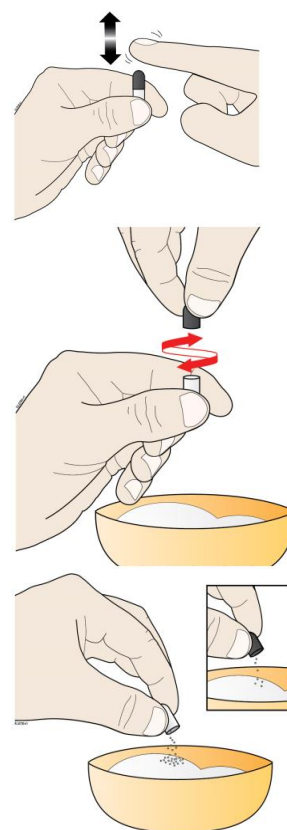
Mimpara granule se mogu primijeniti kroz usta ili nazogastričnu sondu ili gastrostomu.

Kapsule se **ne** smiju progutati. Kapsulu je potrebno otvoriti i isprazniti cijeli sadržaj kapsule na hranu ili tekućinu te primijeniti. Kako bi se izbjeglo pogrešno doziranje, **ne** smiju se miješati kapsule različite jačine (1, 2,5, ili 5 mg) kako bi se postigla željena doza.

Preporučuje se lijek Mimpara uzeti s hranom ili neposredno nakon obroka jer su ispitivanja pokazala kako je bioraspoloživost cinakalceta povećana kad se uzima s hranom (vidjeti dio 5.2).

### *Primjena kroz usta*

Kapsule se trebaju otvoriti laganim stiskanjem i odvrtnjem obojene kapica od bijelog tijela kapsule, nakon prethodnog laganog tapkanja kapsule kako bi se sadržaj kapsule slegnuo na dno (bijeli dio kapsule). Prilikom otvaranja kapsule preporučuje se držati kapsulu uspravno iznad male količine mekane hrane ili tekućine.



Cijeli sadržaj granula je potrebno posipati na malu količinu mekane hrane (npr. pire od jabuka ili jogurt) ili tekućine (npr. jabučni sok ili početna hrana za dojenčad s bubrežnim oštećenjima) i progutati. Ako se dnevno uzima 1-3 kapsule, potrebno je najmanje 15 ml hrane; ako se dnevno uzima 4-6 kapsula, potrebno je najmanje 30 ml hrane.

Bolesnici nakon primjene kroz usta trebaju popiti tekućinu kako bi se osiguralo da je lijek progutan u cijelosti.

Miješanje granula s vodom za primjenu kroz usta nije preporučljivo jer može ostaviti gorak okus lijeka.

Granule pomiješane s mekanom hranom ili tekućinom trebaju se odmah primijeniti.

### *Primjena kroz nazogastričnu sondu ili gastrostomu*

- Bolesnici koji imaju ugrađenu nazogastričnu sondu ili gastrostomu mogu primijeniti granule uz malu količinu (najmanje 5 ml) vode putem PVC cjevčice. Treba isprati dovoljnom količinom tekućine predviđenom za korištenu enteralnu cjevčicu. Granule nisu kompatibilne s cjevčicama od poliuretana i silikona.

Mimpara je također dostupna u obliku tableta. Kod djece koja trebaju primijeniti doze od 30 mg ili više i koja mogu progutati tablete, mogu se primijeniti odgovarajuće doze Mimpara tableta.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hipokalcemija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Serumski kalcij

Životno opasni događaji i smrtni ishodi povezani s hipokalcemijom zabilježeni su u odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Mimpara. Manifestacije hipokalcemije mogu uključivati parestezije, mijalgije, grčeve, tetaniju i konvulzije. Sniženje vrijednosti serumskog kalcija također može produljiti QT interval i dovesti do ventrikularne aritmije uzrokovane hipokalcemijom. Slučajevi produljenja QT intervala i ventrikularnih aritmija zabilježeni su u bolesnika liječenih cinakalcetom (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez u bolesnika s drugim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala, kao što su bolesnici za koje se zna da imaju sindrom produljenog QT intervala ili bolesnici koji primaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval.

ako cinakalcet smanjuje serumski kalcij, treba pomno pratiti bolesnike zbog moguće hipokalcemije (vidjeti dio 4.2). Serumski kalcij treba kontrolirati unutar 1 tjedna nakon početka primjene ili prilagodbe doze lijeka Mimpara.

#### *Odrasli*

Liječenje lijekom Mimpara ne smije se započeti u bolesnika s vrijednostima serumskog kalcija (korigiranima za albumin) ispod donje granice referentnih vrijednosti.

U bolesnika s kroničnom bolesti bubrega na dijalizi koji su liječeni lijekom Mimpara, otprilike 30 % bolesnika imalo je najmanje jednu vrijednost serumskog kalcija manju od 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *Pedijatrijska populacija*

Mimpara se smije započeti samo za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u djece u dobi od  $\geq 3$  godina sa završnim stadijem bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom, u koje sekundarni HPT nije adekvatno kontroliran standardnim načinom liječenja, a vrijednost serumskog kalcija je u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za dob.

Pomno pratite vrijednosti serumskog kalcija (vidjeti dio 4.2) i suradljivost bolesnika tijekom liječenja cinakalcetom. Nemojte započeti liječenje cinakalcetom ili povišati dozu ako se sumnja na nesuradljivost.

Prije nego što započnete liječenje cinakalcetom i za vrijeme liječenja, razmotrite rizike i koristi liječenja te sposobnost bolesnika da se pridržava preporuka za praćenje i zbrinjavanje rizika od hipokalcemije.

Informirajte pedijatrijske bolesnike i/ili njihove skrbnike o simptomima hipokalcemije i važnosti pridržavanja uputa za kontrolu vrijednosti serumskog kalcija, te o doziranju i načinu primjene.

#### *Bolesnici s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi*

Cinakalcet nije indiciran u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi. Ispitivanja su pokazala da odrasli bolesnici s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su cinakalcetom, imaju povećan rizik za hipokalcemiju (vrijednost serumskog kalcija  $< 8,4$  mg/dl [2,1 mmol/l]) u usporedbi sa cinakalcetom liječenim bolesnicima s kroničnom bolesti bubrega koji su na dijalizi, što može biti posljedica manje početne vrijednosti kalcija i/ili postojeće ostatne funkcije bubrega.



## Napadaji

Slučajevi napadaja zabilježeni su u bolesnika liječenih lijekom Mimpara (vidjeti dio 4.8). Prag za pojavu napadaja smanjen je kod značajnih smanjenja razine serumskog kalcija. Stoga je potrebno pomno praćenje vrijednosti serumskog kalcija u bolesnika koji se liječe lijekom Mimpara, osobito u bolesnika s napadajima u anamnezi.

## Hipotenzija i/ili pogoršanje zatajenja srca

Slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanje zatajenja srca zabilježeni su u bolesnika s oštećenom funkcijom srca kod kojih nije bilo moguće u potpunosti isključiti uzročnu povezanost s cinakalcetom i može biti posređovana smanjenjem vrijednosti serumskog kalcija (vidjeti dio 4.8).

## Istodobna primjena s drugim lijekovima

Lijek Mimpara primijenite uz oprez u bolesnika koji primaju bilo koje druge lijekove za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcija. Pomno pratite serumski kalcij (vidjeti dio 4.5).

Bolesnicima koji primaju lijek Mimpara ne smije se dati etelkalcetid. Istodobna primjena može rezultirati teškom hipokalcemijom.

## Općenito

Adinamična koštana bolest može nastati ako je vrijednost PTH-a kronično suprimirana ispod otprilike 1,5 puta gornje granice normale za iPTH test. Ako se vrijednost PTH-a smanji ispod preporučenoga ciljnog raspona u bolesnika liječenih lijekom Mimpara, dozu lijeka Mimpara i/ili sterola vitamina D treba smanjiti ili prekinuti terapiju.

## Vrijednost testosterona

Vrijednost testosterona često je ispod normalna raspona u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi vrijednost slobodnog testosterona smanjila se za medijan od 31,3 % kod bolesnika koji su uzimali lijek Mimpara i za 16,3 % u placebo grupi nakon 6 mjeseci liječenja. Otvoreni nastavak ovog ispitivanja nije pokazao daljnje sniženje koncentracije slobodnog i ukupnog testosterona u bolesnika liječenih lijekom Mimpara u razdoblju od 3 godine. Klinički značaj ovih smanjenja serumskog testosterona nije poznat.

## Oštećenje funkcije jetre

Kako koncentracija cinakalceta u plazmi može biti 2 do 4 puta veća u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasifikacija), lijek Mimpara je potrebno primjenjivati s oprezom kod tih bolesnika i liječenje treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Lijekovi s poznatim učinkom snižavanja serumskog kalcija

Istodobna primjena drugih lijekova za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcija i lijeka Mimpara može rezultirati povećanim rizikom od hipokalcemije (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji primaju lijek Mimpara ne smije se dati etelkalcetid (vidjeti dio 4.4).

### Učinak drugih lijekova na cinakalcet

Cinakalcet se djelomično metabolizira pomoću enzima CYP3A4. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola dva puta dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, uzrokuje otprilike dvostruko povećanje razine cinakalceta. Prilagodba doze lijeka Mimpara može biti potrebna kod bolesnika liječenih lijekom

Mimpara u kojih se počinje ili prekida terapija snažnim inhibitorom (npr. ketokonazol, itraconazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir), ili induktorom (npr. rifampicin) navedenog enzima.

*In vitro* rezultati pokazuju da se cinakalcet djelomično metabolizira pomoću CYP1A2. Pušenje inducira CYP1A2; opažen je 36 do 38 % veći klirens cinakalceta kod pušača u odnosu na nepušače. Učinak inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) na razine cinakalceta u plazmi nije ispitan. Možda će biti potrebna prilagodba doze lijeka ako bolesnik počne ili prestane pušiti, ili ako počne ili prekine istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP1A2.

#### *Kalcijev karbonat*

Istodobna primjena kalcijeva karbonata (jednokratna doza od 1500 mg) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.

#### *Sevelamer*

Istodobna primjena sevelamera (2400 mg tri puta dnevno) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.

#### *Pantoprazol*

Istodobna primjena pantoprazola (80 mg dnevno) nije promijenila farmakokinetiku cinakalceta.

### Učinak cinakalceta na druge lijekove

Lijekovi koje metabolizira enzim P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je jak inhibitor enzima CYP2D6. Možda će biti potrebna prilagodba doze konkominantnih lijekova kada se lijek Mimpara primjenjuje s lijekovima koji se individualno titriraju, imaju uski terapijski raspon i pretežno se metaboliziraju enzimom CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptilin, klomipramin).

*Desipramin*: Istodobna primjena 90 mg cinakalceta jednom dnevno s 50 mg desipramina, tricikličkog antidepresiva koji se metabolizira prvenstveno putem CYP2D6, značajno je povećala izloženost desipraminu 3,6 puta (90 % CI 3,0, 4,4) u brzih CYP2D6 metabolizatora.

*Dekstrometorfan*: Višekratne doze od 50 mg cinakalceta povećale su AUC 30 mg dekstrometorfana (pretežno se metabolizira enzimom CYP2D6) za 11 puta u brzih CYP2D6 metabolizatora.

*Varfarin*: Višekratne peroralne doze cinakalceta nisu utjecale na farmakokinetiku ili farmakodinamiku (mjerenu protrombinskim vremenom i faktorom koagulacije VII) varfarina.

Izostanak učinka cinakalceta na farmakokinetiku R- i S-varfarina i izostanak autoindukcije nakon višestrukih doza u bolesnika, ukazuje da cinakalcet nije induktor CYP3A4, CYP1A2 ili CYP2C9 kod ljudi.

*Midazolam*: Istodobna primjena cinakalceta (90 mg) s peroralno primijenjenim midazolamom (2 mg), supstratom CYP3A4 i CYP3A5, nije promijenila farmakokinetiku midazolama. Ti podaci ukazuju da cinakalcet ne bi utjecao na farmakokinetiku onih skupina lijekova koje se metaboliziraju putem CYP3A4 i CYP3A5, kao što su određeni imunosupresivi, uključujući ciklosporin i takrolimus.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni cinakalceta u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne štetne učinke na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Nije opažena embrionalna ili fetalna toksičnost u ispitivanjima na skotnim štakorima i kunićima, uz iznimku smanjenja težine fetusa u štakora pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Mimpara se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za fetus.

## Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cinakalcet u majčino mlijeko u ljudi. Cinakalcet se izlučuje u mlijeku ženke štakora u laktaciji uz visok omjer između mlijeka i plazme. Odluku o prekidu dojenja ili liječenja lijekom Mimpara treba donijeti na osnovi pomne procjene koristi i rizika.

## Plodnost

Nema kliničkih podataka vezano uz utjecaj cinakalceta na plodnost. Nije bilo utjecaja na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Mimpara može imati značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer su omaglica i napadaji prijavljeni u bolesnika koji su uzimali ovaj lijek (vidjeti dio 4.4).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

#### *Sekundarni hiperparatireoidizam, paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam*

Na temelju dostupnih podataka od bolesnika koji su primali cinakalcet u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj skupini, najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje bile su blage do umjerene težine i prolazne naravi u većine bolesnika. Prekid terapije zbog nuspojava uglavnom je učinjen zbog mučnine i povraćanja.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave, za koje se smatra da postoji barem mogućnost da se mogu pripisati liječenju cinakalcetom u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj skupini prema procjeni uzročno-posljedične veze na temelju najboljih dokaza navedene su niže prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Incidencija nuspojava u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet je sljedeća:

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Poremećaji imunološkog sustava	često*	reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	anoreksija smanjeni apetit
Poremećaji živčanog sustava	često	napadaji <sup>†</sup> omaglica parestezija glavobolja
Srčani poremećaji	nepoznato*	pogoršanje zatajenja srca <sup>†</sup> produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom <sup>†</sup>
Krvožilni poremećaji	često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	infekcija gornjih dišnih puteva dispneja kašalj

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina povraćanje
	često	dispepsija proljev bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	često	mialgija mišićni grčevi bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	astenija
Pretrage	često	hipokalcemija <sup>†</sup> hiperkalemija snižene razine testosterona <sup>†</sup>

<sup>†</sup>vidjeti dio 4.4

\*vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“

### Opis odabranih nuspojava

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem i urtikariju identificirane su tijekom primjene lijeka Mimpara nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti pojedinih standardnih izraza uključujući angioedem i urtikariju ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka.

#### *Hipotenzija i/ili pogoršanje zatajenja srca*

Tijekom praćenja sigurnosti lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni su idiosinkrazijski slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanja zatajenja srca u bolesnika liječenih cinakalcetom s oštećenom srčanom funkcijom, čija se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

#### *Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom*

Produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom identificirani su tijekom primjene lijeka Mimpara nakon stavljanja u promet, s time da se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mimpara za liječenje sekundarnog HPT-a u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji primaju dijalizu ocijenjivana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj skupini (vidjeti dio 5.1). Od svih pedijatrijskih ispitanika koji su bili izloženi cinakalcetu u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 19 ispitanika (24,1 %; 64,5 na 100 ispitanik-godina) imalo najmanje jedan štetni događaj hipokalcemije. Smrtni ishod bio je zabilježen u kliničkom ispitivanju u jednog pedijatrijskog bolesnika s teškom hipokalcemijom (vidjeti dio 4.4).

Mimpara se smije koristiti kod pedijatrijskih bolesnika samo ako potencijalna korist opravdava potencijalan rizik.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9 Predoziranje

Doze titrirane do 300 mg jednom dnevno bile su primijenjene kod odraslih bolesnika na dijalizi bez štetnih ishoda. Dnevna doza od 3,9 mg/kg bila je propisana pedijatrijskom bolesniku na dijalizi u kliničkom ispitivanju, uz naknadnu blagu bol u trbuhu, mučninu i povraćanje.

Predoziranje lijekom Mimpara može uzrokovati hipokalcemiju. U slučaju predoziranja, bolesnike se mora nadzirati zbog znakova i simptoma hipokalcemije a liječenje mora biti simptomatsko i potpuno. Kako se cinakalacet u visokoj mjeri veže za proteine, hemodijaliza nije učinkovita u liječenju predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, antiparatiroidne tvari, ATK oznaka: H05BX01.

#### Mehanizam djelovanja

Receptori kalcija na površini glavnih stanica paratiroidne žlijezde glavni su regulatori sekrecije PTH-a. Cinakalacet je kalcimimetik koji direktno smanjuje vrijednost PTH-a, povećavajući osjetljivost receptora za izvanstanični kalcij. Sniženje PTH-a povezano je s istodobnim sniženjem serumske vrijednosti kalcija.

Sniženje PTH-a korelira s koncentracijom cinakalceta.

Nakon što se uspostavi stanje dinamičke ravnoteže, serumska koncentracija kalcija ostaje stalna kroz interval doziranja.

#### Sekundarni hiperparatiroidizam

##### *Odrasli*

Tri šestomjesečna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja provedena su u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega i nekontroliranim sekundarnim HPT-om na dijalizi (n = 1136). Demografske i početne karakteristike bile su reprezentativne za populaciju dijaliziranih bolesnika sa sekundarnim HPT-om. Srednja početna vrijednost iPTH-a u tri ispitivanja bila je 733 pg/ml i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) za cinakalacet, odnosno placebo skupinu. Na početku ispitivanja 66 % bolesnika primalo je sterole vitamina D, a > 90 % bolesnika primalo je tvari koje vežu fosfate. Značajno smanjenje iPTH-a, umnoška serumskog kalcija i fosfora (Ca x P) te kalcija i fosfora, primijećena je u grupi liječenih cinakalacetom, u usporedbi s placebo grupom koja je liječena standardnim načinom i rezultati su bili konzistentni u sva tri ispitivanja. U svakom od ispitivanja mjera primarnog ishoda (udio bolesnika s iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) postignuta je u 41 %, 46 % i 35 % bolesnika liječenih cinakalacetom, u usporedbi sa 4 %, 7 % i 6 % bolesnika koji su primili placebo. Oko 60 % bolesnika liječenih cinakalacetom postiglo je sniženje vrijednosti iPTH za ≥ 30 % i taj učinak bio je konzistentan, bez obzira na početnu vrijednost iPTH-a. Prosječno sniženje serumskog umnoška kalcija i fosfora (Ca x P) te kalcija i fosfora, bilo je 14 %, 7 % odnosno 8 %.

Sniženje iPTH-a i Ca x P održalo se tijekom 12 mjeseci liječenja. Cinakalacet je snizio iPTH i Ca x P, vrijednosti kalcija i fosfora bez obzira na početnu vrijednost iPTH-a ili Ca x P, tip dijalize (PD napram HD), trajanje dijalize i bez obzira na davanje sterola vitamina D.

Sniženje PTH-a bilo je povezano sa statistički neznačajnim sniženjem biljega koštanog metabolizma (koštane alkalne fosfataze, N-telopeptida, koštane pregradnje i koštane fibroze). U post-hoc analizi objedinjenih rezultata iz 6-mjesečnih i 12-mjesečnih kliničkih ispitivanja, Kaplan-Meierovom metodom procijenjeno je manje koštanih prijeloma i paratireoidektomija u cinacalcet grupi u usporedbi s kontrolnom grupom.

Ispitivanja bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji nisu na dijalizi, pokazala su da cinacalcet smanjuje vrijednosti PTH-a do sličnih granica kao i u bolesnika s završnim stadijem bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji su na dijalizi. Međutim, djelotvornost, sigurnost i optimalna doza te ciljevi terapije nisu dokazani u liječenju predijaliznih bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ova ispitivanja su pokazala da kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su cinacalcetom, postoji povećan rizik hipokalcemije, u usporedbi s bolesnicima sa završnim stadijem bolesti bubrega liječenih cinacalcetom koji su na dijalizi, što može biti zbog niže početne vrijednosti kalcija i/ili postojeće ostatne bubrežne funkcije.

EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kliničko ispitivanje u kojem se procjenjivao cinacalcet naspram placebo u smanjenju rizika od mortaliteta svih uzroka i kardiovaskularnih događaja u 3883 bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i kroničnom bolešću bubrega na dijalizi. Ispitivanje nije postiglo primarni cilj da pokaže smanjenje rizika od mortaliteta svih uzroka ili kardiovaskularnih događaja uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, zatajenje srca ili periferni krvožilni događaj (HR 0,93; 95 % CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Nakon prilagodbe za početne značajke u sekundarnoj analizi, HR za primarni kompozitni ishod iznosio je 0,88; 95 % CI: 0,79, 0,97.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost cinacalceta za liječenje sekundarnog HPT-a u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji primaju dijalizu ocjenjivana je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj skupini.

Ispitivanje 1 bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s 43 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina randomiziranih u skupinu koja je primala cinacalcet (n = 22) ili placebo (n = 21). Ispitivanje se sastojalo od perioda titracije doze u trajanju od 24 tjedna, nakon čega je uslijedila faza ocjene djelotvornosti u trajanju od 6 tjedana, te otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 30 tjedana. Srednja dob na početku ispitivanja bila je 13 godina (raspon od 6 do 18 godina). Većina bolesnika (91 %) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH-a na početku ispitivanja bila je 757,1 (440,1) pg/ml u skupini koja je primala cinacalcet i 795,8 (537,9) pg/ml u skupini koja je primala placebo. Srednja vrijednost (SD) korigiranih koncentracija ukupnog serumskog kalcija na početku ispitivanja bila je 9,9 (0,5) mg/dl u skupini koja je primala cinacalcet i 9,9 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala placebo. Srednja maksimalna dnevna doza cinacalceta bila je 1,0 mg/kg/dan.

Postotak bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od  $\geq 30$  % u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti; 25. do 30. tjedan) iznosio je 55 % u skupini koja je primala cinacalcet i 19,0 % u skupini koja je primala placebo (p = 0,02). Srednja vrijednost razina serumskog kalcija tijekom faze ocjene djelotvornosti bila je unutar referentnih vrijednosti za skupinu liječenu cinacalcetom. Ovo ispitivanje je prekinuto ranije zbog smrtnog ishoda povezanog s teškom hipokalcemijom u skupini koja je primala cinacalcet (vidjeti dio 4.8).

Ispitivanje 2 bilo je otvoreno ispitivanje s 55 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina (srednja dob 13 godina) randomiziranih u skupinu koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje (n = 27) ili samo standardno liječenje (n = 28). Većina bolesnika (75 %) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH-a na početku ispitivanja bila je 946 (635) pg/ml u skupini koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje i 1228 (732) pg/ml u skupini koja je primala samo standardno liječenje. Srednja vrijednost (SD) korigiranih koncentracija ukupnog serumskog kalcija na početku ispitivanja bila je 9,8 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala cinacalcet uz standardno liječenje i 9,8 (0,6) mg/dl u skupini koja je primala samo standardno liječenje.

Dvadesetpet (25) ispitanika je primilo najmanje jednu dozu cinakalceta, a srednja maksimalna dnevna doza cinakalceta bila je 0,55 mg/kg/dan. Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od  $\geq 30\%$  u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti ; 17. do 20. tjedan). Smanjenje srednje vrijednosti iPTH-a u plazmi od  $\geq 30\%$  u odnosu na početnu tijekom faze ocjene djelotvornosti postignuto je u 22 % bolesnika u skupini koja je primala cinakalcet uz standardno liječenje i u 32 % bolesnika u skupini koja je primala samo standardno liječenje.

Ispitivanje 3 bilo je otvoreno ispitivanje sigurnosti na jednoj skupini u trajanju od 26 tjedana u bolesnika u dobi od 8 mjeseci do < 6 godina (srednja dob 3 godine). Bolesnici koji su istodobno primjenjivali lijekove za koje je poznato da produljuju korigirani QT interval bili su isključeni iz ispitivanja. Srednja suha težina na početku ispitivanja bila je 12 kg. Početna doza cinakalceta bila je 0,20 mg/kg. Većina bolesnika (89 %) koristila je sterole vitamina D na početku ispitivanja.

Sedamnaest (17) bolesnika je primilo najmanje jednu dozu cinakalceta, a 11 je završilo najmanje 12 tjedana liječenja. Nijedan bolesnik u dobi od 2-5 godina nije imao korigiranu vrijednost serumskog kalcija < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Početna vrijednost iPTH-a smanjena je za  $\geq 30\%$  u 71 % (12 od 17) bolesnika u ispitivanju.

### Paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

U jednom ispitivanju 46 bolesnika (29 s karcinomom paratireoidnih žlijezda i 17 s primarnim hiperparatireoidizmom i teškom hiperkalcemijom kod kojih paratireoidektomija nije uspjela ili je bila kontraindicirana) liječeno je cinakalcetom do tri godine (prosječno 328 dana bolesnici s karcinomom paratireoidnih žlijezda i prosječno 347 dana bolesnici s primarnim HPT-om). Doza cinakalceta bila je između 30 mg dva puta dnevno i 90 mg četiri puta dnevno. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je smanjenje serumskog kalcija za  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). U bolesnika s karcinomom paratireoidnih žlijezda srednja vrijednost serumskog kalcija smanjila se sa 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), a u bolesnika s primarnim HPT-om vrijednost serumskog kalcija smanjila se s 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). Od 29 bolesnika, 18 (62 %) s karcinomom paratireoidnih žlijezda i 15 od 17 bolesnika (88 %) s primarnim HPT-om postiglo je smanjenje serumskog kalcija od  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

U placebo kontrolirano ispitivanje, trajanja 28 tjedana, bilo je uključeno 67 odraslih bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom koji su ispunjavali uvjete za paratireoidektomiju na temelju korigiranog ukupnog kalcija u serumu ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) alii  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l), ali koji nisu mogli biti podvrgnuti paratireoidektomiji. Cinakalcet je uveden u dozi od 30 mg dva puta dnevno i titriran tako da održava korigirani ukupni kalcij u serumu unutar normalnog raspona. Značajno viši postotak bolesnika liječenih cinakalcetom je dosegao srednju korigiranu ukupnu koncentraciju kalcija u serumu  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) i sniženje srednje korigirane ukupne koncentracije kalcija u serumu  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) od početne vrijednosti, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (75,8 % naspram 0 % odnosno 84,8 % naspram 5,9 %).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lijeka Mimpara, maksimalna koncentracija cinakalceta u plazmi postiže se nakon otprilike 2 do 6 sati. Na osnovi usporedbe između ispitivanja, apsolutna bioraspodivnost cinakalceta u osoba koje su na tašte procijenjena je na oko 20 do 25 %. Uzimanje lijeka Mimpara s hranom povećava bioraspodivnost cinakalceta za oko 50 do 80 %. Povećanje koncentracije cinakalceta u plazmi slično je bez obzira na količinu masti u obroku.

Pri dozama iznad 200 mg apsorpcija je zasićena, najvjerojatnije zbog loše topivosti.

## Distribucija

Volumen distribucije je velik (oko 1000 litara), što ukazuje na široku distribuciju. Cinakalcet je oko 97 % vezan za proteine plazme i minimalno se distribuira u crvene krvne stanice.

Nakon apsorpcije, koncentracije cinakalceta smanjuju se na bifazičan način s početnim poluvijekom od oko 6 sati i terminalnim poluvijekom od 30 do 40 sati. Razine cinakalceta u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana, uz minimalnu nakupljanje lijeka. Farmakokinetika cinakalceta s vremenom se ne mijenja.

## Biotransformacija

Cinakalcet se metabolizira putem više enzima, pretežno s CYP3A4 i CYP1A2 (doprinos CYP1A2 nije klinički okarakteriziran). Najvažniji cirkulirajući metaboliti su neaktivni.

Na osnovi *in vitro* podataka, cinakalcet je snažan inhibitor CYP2D6, ali nije inhibitor drugih CYP enzima u koncentracijama koje se postižu kliničkom primjenom, uključujući CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 niti je induktor CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

## Eliminacija

Nakon primjene radioaktivno obilježene doze od 75 mg zdravim dobrovoljcima, cinakalcet se brzo i ekstenzivno metabolizira oksidacijom, a nakon toga konjugacijom. Bubrežno izlučivanje metabolita bilo je prevladavajući oblik eliminacije radioaktivno obilježene doze. Oko 80 % doze otkriveno je u urinu i 15 % u stolici.

## Linearnost/nelinearnost

AUC (površina ispod krivulje) i  $C_{max}$  (vršna koncentracija) cinakalceta raste linearno u rasponu doza od 30 do 180 mg jednom dnevno.

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Ubrzo nakon doziranja, vrijednost PTH-a počinje opadati do najnižih vrijednosti nakon 2 do 6 sati od primjene lijeka, što odgovara  $C_{max}$  cinakalceta. Nakon toga, kako razina cinakalceta počinje padati, razine PTH-a se povećavaju do 12 sati nakon primjene lijeka i supresija PTH-a ostaje stalna do kraja intervala doziranja jednom dnevno. Vrijednosti PTH-a u kliničkim ispitivanjima s lijekom Mimpara bile su mjerene na kraju intervala doziranja.

*Stariji:* Nema klinički relevantnih razlika farmakokinetike cinakalceta zbog dobi.

*Renalna insuficijencija:* Farmakokinetički profil cinakalceta u bolesnika s blagom, umjerenom i teškom renalnom insuficijencijom, kao i u bolesnika na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi, usporediv je s onim u zdravih dobrovoljaca.

*Jetrena insuficijencija:* Blago oštećenje funkcija jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku cinakalceta. Uspoređujući s osobama s urednom jetrenom funkcijom, prosječni AUC cinakalceta bio je oko dva puta viši kod osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i oko četiri puta viši u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre. Prosječni poluvijek cinakalceta produljen je za 33% i 70 % u bolesnika s umjerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre. Oštećenje funkcije jetre ne mijenja vezanje cinakalceta za proteine. Kako se doza titrira za svakog pojedinca na osnovi sigurnosnog profila i djelotvornosti, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze u osoba s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

*Spol:* Klirens cinakalceta može biti manji u žena nego u muškaraca. Kako se doza titrira za svakog pojedinca, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze prema spolu.



*Pedijatrijska populacija:* Farmakokinetika cinakalceta ispitana je u pedijatrijskih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega u dobi od 3 do 17 godina. Nakon jednokratne i višekratnih peroralnih dnevnih doza cinakalceta, koncentracije cinakalceta u plazmi ( $C_{max}$  i AUC vrijednosti nakon normalizacije prema dozi i tjelesnoj težini) bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika.

Farmakokinetička analiza populacije je provedena za procjenu učinaka demografskih karakteristika. Ova analiza je pokazala da ne postoji značajan utjecaj dobi, spola, rase, tjelesne površine i tjelesne težine na farmakokinetiku cinakalceta.

*Pušenje:* Klirens cinakalceta veći je u pušača nego kod nepušača, najvjerojatnije zbog indukcije metabolizma posredovanog putem CYP1A2. Ako bolesnik prestane ili počne pušiti, može se promijeniti razina cinakalceta u plazmi i možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Cinakalcet nije imao teratogeno djelovanje kod kunića kojima je dana doza od 0,4 puta maksimalne humane doze za sekundarni HPT (180 mg dnevno) na osnovi AUC. Neteratogena doza u štakora bila je, na osnovi AUC, 4,4 puta veća od maksimalne doze za sekundarni HPT. Nije bilo učinaka na plodnost u štakora ženskog i muškog spola izloženih dozi 4 puta većoj od humane doze od 180 mg/dnevno (sigurnosne granice u maloj grupi bolesnika koji su primali maksimalnu kliničku dozu od 360 mg dnevno bile bi otprilike polovica od gore navedenih).

U oplođenih štakora došlo je do lagana smanjenja tjelesne težine i potrošnje hrane pri najvećoj dozi. Smanjena težina fetusa primijećena je u štakora pri dozama pri kojima su ženke štakora imale hipokalcemiju. Dokazano je da cinakalcet prolazi placentarnu barijeru u kunića.

Cinakalcet nije pokazao genotoksični ili karcinogeni potencijal. Sigurnosne granice u toksikološkim ispitivanjima su male zbog zapažene hipokalcemije koja je ograničavala dozu na životinjskim modelima. Katarakta i opacifikacija leća primijećena je u ispitivanjima toksikologije i karcinogeničnosti s ponovljenim dozama u glodavaca, ali nisu primijećeni u pasa i majmuna ili u kliničkim ispitivanjima gdje je praćena pojava katarakte. Poznato je kako se katarakta javlja u glodavaca kao rezultat hipokalcemije.

U *in vitro* ispitivanjima, pod istim eksperimentalnim uvjetima, pronađeno je da su  $IC_{50}$  vrijednosti transportera serotonina i  $K_{ATP}$  kanala bile 7, odnosno 12 puta veće nego  $EC_{50}$  za receptore osjetljive na kalcij. Klinički značaj nije poznat, ali mogućnost da cinakalcet djeluje na te sekundarne ciljeve ne može se potpuno isključiti.

U ispitivanjima toksičnosti na mladim psima opaženi su tremori kao posljedica smanjenog serumskog kalcija, emeza, gubitak tjelesne težine i dobivanje na tjelesnoj težini, smanjena masa eritrocita, blago smanjeni parametri gustoće kostiju, reverzibilno širenje epifizne ploče dugih kostiju, te histološke limfoidne promjene (ograničene na prsnu šupljinu i pripisane kroničnoj emezi). Svi navedeni učinci zabilježeni su kod sistemske izloženosti, na temelju AUC, približno ekvivalentne izloženosti u bolesnika kod maksimalne doze za sekundarni HPT.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Granule

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

mikrokristalična celuloza

povidon

krospovidon

silicijev dioksid, zubni

## Kapsula

tinta za označavanje: željezov oksid, crni, šelak, propilenglikol

### *Mimpara 1 mg granule u kapsulama za otvaranje*

želatina

željezov oksid, žuti (E172)

boja indigo carmine (E132)

titanijev dioksid (E171)

### *Mimpara 2,5 mg granule u kapsulama za otvaranje*

želatina

željezov oksid, žuti (E172)

titanijev dioksid (E171)

### *Mimpara 5 mg granule u kapsulama za otvaranje*

želatina

boja indigo carmine (E132)

titanijev dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Granule su sadržane u kapsulama za otvaranje. Vidjeti dio 6.1.

Kapsule su sadržane u boci od HDPE sa zaštitnom folijom i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, pakiranoj u kutiju. Jedna boca sadrži 30 kapsula.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/013 – 1 mg kapsule za otvaranje

EU/1/04/292/014 – 2,5 mg kapsule za otvaranje

EU/1/04/292/015 – 5 mg kapsule za otvaranje

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22. listopada 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2009.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Prema smjernici CHMP-a o sustavima upravljanja rizicima lijekova za primjenu kod ljudi, ažurirani RMP trebao bi biti podnesen istodobno sa sljedećim periodičkim izvješćem o neškodljivosti lijeka (PSUR).

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 30 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 30 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
84 tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/001 – kutija s 14 tableta  
EU/1/04/292/002 – kutija s 28 tableta  
EU/1/04/292/003 – kutija s 84 tablete

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 30 mg tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 30 mg tableta  
cinakalcet

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 30 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 30 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Jedna boca sadrži 30 tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 30 mg tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOCA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 30 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 30 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 60 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 60 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
84 tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/005 – kutija s 14 tableta  
EU/1/04/292/006 – kutija s 28 tableta  
EU/1/04/292/007 – kutija s 84 tablete

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 60 mg tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 60 mg tableta  
cinakalcet

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 60 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 60 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Jedna boca sadrži 30 tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/008

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 60 mg tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOCA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 60 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 60 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/008

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 90 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 90 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tableta  
28 tableta  
84 tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/009 – kutija s 14 tableta  
EU/1/04/292/010 – kutija s 28 tableta  
EU/1/04/292/011 – kutija s 84 tablete

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 90 mg tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 90 mg tableta  
cinakalcet

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 90 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 90 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Jedna boca sadrži 30 tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/012

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 90 mg tableta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOCA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 90 mg filmom obložene tablete  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 90 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Laktoza hidrat. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/012

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 1 mg granule u kapsulama za otvaranje  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 1 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje  
30 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte progutati kapsulu. Otvorite je i posipajte sadržaj po hrani. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/013

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 1 mg granule u kapsulama za otvaranje  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 1 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje  
30 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte progutati kapsulu. Otvorite je i posipajte sadržaj po hrani. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/013

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 2,5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 2,5 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje  
30 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte progutati kapsulu. Otvorite je i posipajte sadržaj po hrani. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/014

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 2,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 2,5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 2,5 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje  
30 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte progutati kapsulu. Otvorite je i posipajte sadržaj po hrani. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/014

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 5 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje  
30 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte progutati kapsulu. Otvorite je i posipajte sadržaj po hrani. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/015

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mimpara 5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA ZA BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mimpara 5 mg granule u kapsulama za otvaranje  
cinakalcet

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 5 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje  
30 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte progutati kapsulu. Otvorite je i posipajte sadržaj po hrani. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/292/015

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Mimpara 30 mg filmom obložene tablete**

**Mimpara 60 mg filmom obložene tablete**

**Mimpara 90 mg filmom obložene tablete**

cinakalcet

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Mimpara i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mimpara
3. Kako uzimati lijek Mimpara
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Mimpara
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Mimpara i za što se koristi

Mimpara kontrolira vrijednosti paratireoidnog hormona (PTH), kalcija i fosfora u vašem organizmu. Koristi se u liječenju poremećaja povezanih s paratireoidnim žlijezdama. Paratireoide su četiri male žlijezde na vratu, pokraj štitnjače, koje proizvode paratireoidni hormon (PTH).

Mimpara se koristi u odraslih:

- za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u odraslih s ozbiljnom bubrežnom bolesti koji trebaju dijalizu da bi se krv očistila od štetnih produkata.
- da bi se smanjila visoka razina kalcija u krvi (hiperkalcemija) u odraslih bolesnika s rakom paratireoidnih žlijezda.
- da bi se smanjila visoka razina kalcija u krvi (hiperkalcemija) u odraslih bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom kod kojih odstranjenje žlijezde nije moguće.

Mimpara se koristi u djece u dobi od 3 do manje od 18 godina:

- za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s ozbiljnom bubrežnom bolesti koji trebaju dijalizu da bi se krv očistila od štetnih produkata, u kojih se bolest ne kontrolira drugim terapijama.

U primarnom i sekundarnom hiperparatireoidizmu paratireoidne žlijezde proizvode previše PTH-a. „Primarni“ znači da hiperparatireoidizam nije posljedica nekog drugog poremećaja, a „sekundarni“ da je hiperparatireoidizam uzrokovan drugim poremećajem, npr. bolesti bubrega. Oba, i primarni i sekundarni hiperparatireoidizam mogu uzrokovati gubitak kalcija iz kosti, što može biti uzrok bolova u kostima i prijeloma, poremećaja krvi i oštećenja srčanih krvnih žila, nastanka bubrežnih kamenaca, psihičkih poremećaja i kome.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mimpara

**Nemojte uzimati lijek Mimpara** ako ste alergični na cinakalcet ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

**Nemojte uzimati lijek Mimpara** ako imate niske vrijednosti kalcija u krvi. Vaš liječnik će kontrolirati vrijednost kalcija u krvi.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Mimpara.

Prije nego što počnete uzimati lijek Mimpara, obavijestite svojeg liječnika o tome imate li ili ste bilo kada imali:

- **napadaje** (konvulzije). Rizik pojave napadaja veći je ako ste ih već doživjeli;
- **problema s jetrom;**
- **zatajenje srca.**

Mimpara snižava vrijednosti kalcija. U odraslih i djece liječenih lijekom Mimpara zabilježeni su događaji opasni po život i smrtni ishodi povezani s niskim razinama kalcija (hipokalcemijom).

Obratite se svom liječniku ako se pojavi bilo što od sljedećeg, što može biti znak niskih vrijednosti kalcija: grčevi, trzanje mišića ili grčevi u mišićima, utrnulost ili trnci u prstima ruku, nogu ili oko ustiju, napadaji, smetenost ili gubitak svijesti tijekom liječenja lijekom Mimparom.

Niske razine kalcija mogu utjecati na srčani ritam. Obavijestite svog liječnika ako osjetite neobično ubrzano ili jako lupanje srca, ako imate tegobe sa srčanim ritmom ili ako uzimate lijekove za koje se zna da uzrokuju tegobe sa srčanim ritmom, dok uzimate lijek Mimpara.

Za dodatne informacije, pročitajte dio 4.

Tijekom liječenja lijekom Mimpara obavijestite svojeg liječnika:

- ako ste počeli ili prestali pušiti, jer to može utjecati na djelovanje lijeka Mimpara.

### **Djeca i adolescenti**

Djeca mlađa od 18 godina s karcinomom paratireoidnih žlijezda i primarnim hiperparatireoidizmom ne smiju uzimati lijek Mimpara.

Ako Vam je potrebno liječenje za sekundarni hiperparatireoidizam, Vaš bi liječnik trebao kontrolirati vrijednosti kalcija prije početka liječenja lijekom Mimpara i za vrijeme liječenja lijekom Mimpara. Obratite se svom liječniku ako uočite bilo koji od znakova niske vrijednosti kalcija opisanih ranije.

Važno je da uzmete dozu lijeka Mimpara koju Vam je preporučio Vaš liječnik.

### **Drugi lijekovi i Mimpara**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito etelkalcetid ili bilo koje druge lijekove koji snižavaju vrijednost kalcija u krvi.

Ne smijete uzimati lijek Mimpara zajedno s etelkalcetidom.

Obavijestite svojeg liječnika o tome uzimate li sljedeće lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Mimpara:

- lijekovi za liječenje **kože i gljivičnih infekcija** (ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol);
- lijekovi za liječenje **bakterijskih infekcija** (telitromicin, rifampicin i ciprofloksacin);
- lijek koji se koristi za liječenje **HIV** infekcija i AIDS (ritonavir);
- lijek kojim se liječi **depresija** (fluvoksamin).

Mimpara može utjecati na djelovanje sljedećih lijekova:

- lijekova za liječenje **depresije** (amitriptilin, desipramin, nortriptilin i klomipramin);
- lijeka za ublažavanje **kašlja** (dekstrometorfan);

- lijekova kojima se liječi **poremećaj srčanog ritma** (flekainid i propafenon);
- lijeka koji se koristi za liječenje **visokoga krvnog tlaka** (metoprolol).

### **Mimpara s hranom i pićem**

Lijek Mimpara treba uzeti s hranom ili neposredno nakon obroka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Mimpara nije ispitivana u trudnica. U slučaju trudnoće, vaš liječnik može promijeniti terapiju jer Mimpara može biti štetna za vaše nerođeno dijete.

Nije poznato izlučuje li se Mimpara u majčino mlijeko. Vaš liječnik će raspraviti s vama trebate li prestati dojiti ili prekinuti liječenje lijekom Mimpara.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Omaglica i napadaji prijavljeni su od bolesnika liječenih lijekom Mimpara. Ako ste imali navedene nuspojave, ne upravljajte vozilom ili strojevima.

### **Mimpara sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati lijek Mimpara**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Vaš liječnik će vam reći koliko lijeka Mimpara morate uzeti.

Mimpara se mora uzeti kroz usta, s jelom ili neposredno nakon obroka. Tablete se moraju uzeti cijele i ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

Mimpara je također dostupna u obliku granula u kapsulama za otvaranje. Kod djece koja trebaju primijeniti doze manje od 30 mg ili ne mogu progutati tablete, potrebno je primijeniti Mimpara granule.

Vaš liječnik redovito će vam vaditi krv tijekom liječenja kako bi pratio Vaš napredak i po potrebi prilagodio dozu lijeka.

#### *Ako se liječite zbog sekundarnog hiperparatireoidizma*

Uobičajena početna doza lijeka Mimpara u odraslih je 30 mg (jedna tableta) jednom dnevno.

Uobičajena početna doza lijeka Mimpara za djecu u dobi od 3 do manje od 18 godina je najviše 0,20 mg/kg tjelesne težine dnevno.

#### *Ako se liječite zbog raka paratireoidnih žlijezda ili primarnog hiperparatireoidizma*

Uobičajena početna doza lijeka Mimpara u odraslih je 30 mg (jedna tableta) dva puta dnevno.

### **Ako uzmete više lijeka Mimpara nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Mimpara nego što ste trebali, morate odmah kontaktirati liječnika. Mogući znakovi predoziranja su utrnulost ili trnci oko usta, bolovi u mišićima ili grčevi i napadaji.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Mimpara**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Mimpara, nastavite sa sljedećom redovnom dozom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Odmah obavijestite liječnika:**

- Ako osjetite utrnulost ili trnce oko usta, bolove u mišićima ili grčeve i napadaje. Te nuspojave mogu biti znakovi da je vaša vrijednost kalcija preniska (hipokalcemija).
- Ako se pojavi oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla, što može uzrokovati teškoće s gutanjem ili disanjem (angioedem).

##### **Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba**

- mučnina i povraćanje; ove nuspojave su uglavnom blage i ne traju dugo.

##### **Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba**

- omaglica
- utrnulost ili osjećaj trnaca (parestezija)
- gubitak (anoreksija) ili smanjenje apetita
- mišićna bol (mijalgija)
- slabost (astenija)
- osip
- snižena vrijednost testosterona
- visoke razine kalija u krvi (hiperkalemija)
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- glavobolja
- napadaji (konvulzije)
- snižen krvni tlak (hipotenzija)
- infekcija gornjih dišnih puteva
- otežano disanje (dispneja)
- kašalj
- probavne tegobe (dispepsija)
- proljev
- bol u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha
- zatvor
- mišićni grčevi
- bol u leđima
- niske razine kalcija u krvi (hipokalcemija)

##### **Nepoznato: učestalost se ne može utvrditi na temelju dostupnih podataka**

- koprivnjača (urtikarija)
- oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla, što može uzrokovati teškoće s gutanjem ili disanjem (angioedem)
- neobično ubrzano ili jako lupanje srca, koje može biti povezano s niskim razinama kalcija u krvi (produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom).

Nakon uzimanja lijeka Mimpara vrlo mali broj bolesnika sa zatajenjem srca doživio je pogoršanje stanja i/ili niski krvni tlak (hipotenziju).

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Mimpara

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Mimpara sadrži

- Djelatna tvar je cinakalcet. Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg, 60 mg ili 90 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).
- Drugi sastojci su:
  - kukuruzni škrob prethodno geliran
  - mikrokristalična celuloza
  - povidon
  - krosipovidon
  - magnezijev stearat
  - silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- Tablete su obložene s:
  - karnauba vosak
  - Opadry green (sadrži laktozu hidrat, hipromelozu, titanijev dioksid (E171), gliceroltriacetat, FD&C Blue (E132), željezov oksid, žuti (E172))
  - Opadry clear (sadrži hipromelozu, makrogol)

### Kako Mimpara izgleda i sadržaj pakiranja

Mimpara su svijetlozelene filmom obložene tablete. Ovalnog su oblika i imaju oznaku „30“, „60“ ili „90“ na jednoj i „AMG“ na drugoj strani.

30 mg tablete su otprilike 9,7 mm duge i 6,0 mm široke.

60 mg tablete su otprilike 12,2 mm duge i 7,6 mm široke.

90 mg tablete su otprilike 13,9 mm duge i 8,7 mm široke.

Mimpara 30 mg, 60 mg ili 90 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima. Jedno blister pakiranje sadrži 14, 28 ili 84 tableta u kutiji.

Mimpara je dostupna u bocama od 30 mg, 60 mg ili 90 mg filmom obloženih tableta, u kutiji. Jedna boca sadrži 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**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, filiaal  
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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Mimpara 1 mg granule u kapsulama za otvaranje Mimpara 2,5 mg granule u kapsulama za otvaranje Mimpara 5 mg granule u kapsulama za otvaranje cinakalcet

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Mimpara i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mimpara
3. Kako uzimati lijek Mimpara
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Mimpara
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Mimpara i za što se koristi

Mimpara kontrolira vrijednosti paratireoidnog hormona (PTH), kalcija i fosfora u vašem organizmu. Koristi se u liječenju poremećaja povezanih s paratireoidnim žlijezdama. Paratireoide su četiri male žlijezde na vratu, pokraj štitnjače, koje proizvode paratireoidni hormon (PTH).

Mimpara se koristi u odraslih:

- za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s ozbiljnom bubrežnom bolesti koji trebaju dijalizu da bi se krv očistila od štetnih produkata.
- da bi se smanjila visoka razina kalcija u krvi (hiperkalcemija) u bolesnika s rakom paratireoidnih žlijezda.
- da bi se smanjila visoka razina kalcija u krvi (hiperkalcemija) u bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom kod kojih odstranjenje žlijezde nije moguće.

Mimpara se koristi u djece u dobi od 3 do manje od 18 godina:

- za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s ozbiljnom bubrežnom bolesti koji trebaju dijalizu da bi se krv očistila od štetnih produkata, u kojih se bolest ne kontrolira drugim terapijama.

U primarnom i sekundarnom hiperparatireoidizmu paratireoidne žlijezde proizvode previše PTH-a. „Primarni“ znači da hiperparatireoidizam nije posljedica nekog drugog poremećaja, a „sekundarni“ da je hiperparatireoidizam uzrokovan drugim poremećajem, npr. bolesti bubrega. Oba, i primarni i sekundarni hiperparatireoidizam mogu uzrokovati gubitak kalcija iz kosti, što može biti uzrok bolova u kostima i prijeloma, poremećaja krvi i oštećenja srčanih krvnih žila, nastanka bubrežnih kamenaca, psihičkih poremećaja i kome.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mimpara

**Nemojte uzimati lijek Mimpara** ako ste alergični na cinakalcet ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

**Nemojte uzimati lijek Mimpara** ako imate niske vrijednosti kalcija u krvi. Vaš liječnik će kontrolirati vrijednost kalcija u krvi.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Mimpara.

Prije nego što počnete uzimati lijek Mimpara, obavijestite svojeg liječnika o tome imate li ili ste bilo kada imali:

- **napadaje** (konvulzije). Rizik pojave napadaja veći je ako ste ih već doživjeli;
- **problema s jetrom;**
- **zatajenje srca.**

Mimpara snižava vrijednosti kalcija. U bolesnika liječenih lijekom Mimpara zabilježeni su događaji opasni po život i smrtni ishodi povezani s niskim razinama kalcija (hipokalcemijom).

Obratite se svom liječniku ako se pojavi bilo što od sljedećeg, što može biti znak niskih vrijednosti kalcija: grčevi, trzanje mišića ili grčevi u mišićima, utrnulost ili trnci u prstima ruku, nogu ili oko ustiju, napadaji, smetenost ili gubitak svijesti tijekom liječenja lijekom Mimpara.

Niske razine kalcija mogu utjecati na srčani ritam. Obavijestite svog liječnika ako osjetite neobično ubrzano ili jako lupanje srca, ako imate tegobe sa srčanim ritmom ili ako uzimate lijekove za koje se zna da uzrokuju tegobe sa srčanim ritmom, dok uzimate lijek Mimpara.

Za dodatne informacije, pročitajte dio 4.

Tijekom liječenja lijekom Mimpara obavijestite svojeg liječnika:

- ako ste počeli ili prestali pušiti, jer to može utjecati na djelovanje lijeka Mimpara.

### **Djeca i adolescenti**

Djeca mlađa od 18 godina s karcinomom paratireoidnih žlijezda i primarnim hiperparatireoidizmom ne smiju uzimati lijek Mimpara.

Ako Vam je potrebno liječenje za sekundarni hiperparatireoidizam, Vaš bi liječnik trebao kontrolirati vrijednosti kalcija prije početka liječenja lijekom Mimpara i za vrijeme liječenja lijekom Mimpara. Obratite se svom liječniku ako uočite bilo koji od znakova niske vrijednosti kalcija opisanih ranije.

Važno je da uzmete dozu lijeka Mimpara koju Vam je preporučio Vaš liječnik.

### **Drugi lijekovi i Mimpara**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito etelkalcetid ili bilo koje druge lijekove koji snižavaju vrijednost kalcija u krvi.

Ne smijete uzimati lijek Mimpara zajedno s etelkalcetidom.

Obavijestite svojeg liječnika o tome uzimate li sljedeće lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Mimpara:

- lijekovi za liječenje **kože i gljivičnih infekcija** (ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol);
- lijekovi za liječenje **bakterijskih infekcija** (telitromicin, rifampicin i ciprofloksacin);
- lijek koji se koristi za liječenje **HIV** infekcija i AIDS (ritonavir);
- lijek kojim se liječi **depresija** (fluvoksamin).

Mimpara može utjecati na djelovanje sljedećih lijekova:

- lijekova za liječenje **depresije** (amitriptilin, desipramin, nortriptilin i klomipramin);
- lijeka za ublažavanje **kašlja** (dekstrometorfan);

- lijekova kojima se liječi **poremećaj srčanog ritma** (flekainid i propafenon);
- lijeka koji se koristi za liječenje **visokoga krvnog tlaka** (metoprolol).

### **Mimpara s hranom i pićem**

Lijek Mimpara treba uzeti s hranom ili neposredno nakon obroka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Mimpara nije ispitivana u trudnica. U slučaju trudnoće, vaš liječnik može promijeniti terapiju jer Mimpara može biti štetna za vaše nerođeno dijete.

Nije poznato izlučuje li se Mimpara u majčino mlijeko. Vaš liječnik će raspraviti s vama trebate li prestati dojiti ili prekinuti liječenje lijekom Mimpara.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Omaglica i napadaji prijavljeni su od bolesnika liječenih lijekom Mimpara. Ako ste imali navedene nuspojave, ne upravljajte vozilom ili strojevima.

## **3. Kako uzimati lijek Mimpara**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Vaš liječnik će vam reći koliko lijeka Mimpara morate uzeti.

Nemojte progutati kapsule cijele. Morate otvoriti kapsule i primijeniti cijeli sadržaj granula. Za upute kako koristiti Mimpara granule, pročitajte zadnji dio ove upute o lijeku.

Različite jačine granula ne smiju se miješati kako bi se izbjegle pogreške u doziranju.

### Granule je potrebno uzeti za vrijeme ili netom nakon jela.

Mimpara je također dostupna u obliku tableta. Kod djece koja trebaju primijeniti doze od 30 mg ili više i koja mogu progutati tablete, mogu se primijeniti Mimpara tablete.

Vaš liječnik redovito će vam vaditi krv tijekom liječenja kako bi pratio Vaš napredak i po potrebi prilagodio dozu lijeka.

#### *Ako se liječite zbog sekundarnog hiperparatireoidizma*

Uobičajena početna doza lijeka Mimpara u odraslih je 30 mg (jedna tableta) jednom dnevno.

Uobičajena početna doza lijeka Mimpara za djecu u dobi od 3 do manje od 18 godina starosti je najviše 0,20 mg/kg tjelesne težine dnevno.

#### *Ako se liječite zbog raka paratireoidnih žlijezda ili primarnog hiperparatireoidizma*

Uobičajena početna doza lijeka Mimpara u odraslih je 30 mg (jedna tableta) dva puta dnevno.

### **Ako uzmete više lijeka Mimpara nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Mimpara nego što ste trebali, morate odmah kontaktirati liječnika. Mogući znakovi predoziranja su utrnulost ili trnci oko usta, bolovi u mišićima ili grčevi i napadaji.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Mimpara**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Mimpara, nastavite sa sljedećom redovnom dozom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika:

- Ako osjetite utrnulost ili trnce oko usta, bolove u mišićima ili grčeve i napadaje. Te nuspojave mogu biti znakovi da je vaša vrijednost kalcija preniska (hipokalcemija).
- Ako se pojavi oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla, što može uzrokovati teškoće s gutanjem ili disanjem (angioedem).

#### **Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba**

- mučnina i povraćanje; ove nuspojave su uglavnom blage i ne traju dugo.

#### **Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba**

- omaglica
- utrnulost ili osjećaj trnaca (parestezija)
- gubitak (anoreksija) ili smanjenje apetita
- mišićna bol (mijalgija)
- slabost (astenija)
- osip
- snižena vrijednost testosterona
- visoke razine kalija u krvi (hiperkalemija)
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- glavobolja
- napadaji (konvulzije)
- snižen krvni tlak (hipotenzija)
- infekcija gornjih dišnih puteva
- otežano disanje (dispneja)
- kašalj
- probavne tegobe (dispepsija)
- proljev
- bol u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha
- zatvor
- mišićni grčevi
- bol u leđima
- niske razine kalcija u krvi (hipokalcemija)

#### **Nepoznato: učestalost se ne može utvrditi na temelju dostupnih podataka**

- koprivnjača (urtikarija)
- oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla, što može uzrokovati teškoće s gutanjem ili disanjem (angioedem)
- neobično ubrzano ili jako lupanje srca, koje može biti povezano s niskim razinama kalcija u krvi (produljenje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom).

Nakon uzimanja lijeka Mimpara vrlo mali broj bolesnika sa zatajenjem srca doživjelo je pogoršanje stanja i/ili niski krvni tlak (hipotenziju).

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Mimpara**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Nemojte čuvati lijek Mimpara pomiješan s hranom ili tekućinom.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Mimpara sadrži**

- Djelatna tvar je cinakalcet. Jedna kapsula sadrži granule s 1 mg, 2,5 mg ili 5 mg cinakalceta (u obliku cinakalcetklorida).
- Drugi sastojci granula su:
  - kukuruzni škrob prethodno geliran
  - mikrokristalična celuloza
  - povidon
  - krosповidon
  - silicijev dioksid, zubni
- Ovojnica kapsule sadrži:
  - tinta za označavanje: željezov oksid, crni, šelak, propilenglikol
  - želatina
  - željezov oksid, žuti (E172) (1 mg i 2,5 mg kapsule)
  - boja indigo carmine (E132) (1 mg i 5 mg kapsule)
  - titanijev dioksid (E171) (1 mg, 2,5 mg i 5 mg kapsule)

### **Kako Mimpara izgleda i sadržaj pakiranja**

Mimpara granule su bijelog do bjelkastog izgleda sadržane u kapsulama za otvaranje. Kapsule imaju bijelo tijelo i obojene kapice s oznakom „1 mg“ (tamnozeleno kapica), „2,5 mg“ (žuta kapica) ili „5 mg“ (plava kapica) na jednoj strani i oznakom „AMG“ na drugoj strani.

Mimpara je dostupna u bocama s kapsulama od 1 mg, 2,5 mg ili 5 mg, u kutiji. Jedna boca sadrži 30 kapsula.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**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

**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, filiaal  
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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Upute za uzimanje Mimpara granula.

Smiju se progutati samo granule. Kapsula nije namijenjena za gutanje.

Uzmite granule s hranom ili tekućinom. Za bolesnike koji ne mogu gutati, granule se mogu primijeniti putem cjevčice u želudac (tzv. "nazogastrična sonda" ili "gastrostoma", izrađena od polivinilklorida) uz malu količinu vode (najmanje 5 ml).

Za bolesnike koji mogu gutati potrebni su:

Zdjelica, šalica ili žlica mekane hrane (npr. jabučni pire ili jogurt) ili tekućine (npr. jabučni sok ili početna hrana za dojenčad s bubrežnim oboljenjima). Uzimanje s vodom nije preporučljivo jer može ostaviti gorak okus lijeka. Količina hrane ovisi o broju kapsula koje je potrebno uzimati svaki dan:

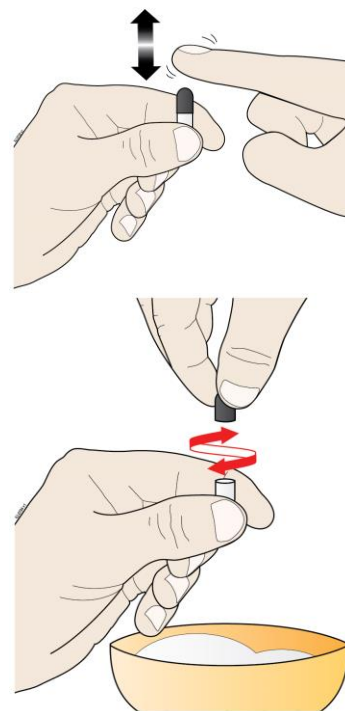
- 1 do 3 kapsule dnevno                      najmanje 1 jušna žlica (15 ml)
- 4 do 6 kapsula dnevno                      najmanje 2 jušne žlice (30 ml)

- Temeljito operite ruke sapunom i vodom.
- Provjerite imate li ispravnu jačinu kapsula.
- Iznad čiste radne površine istresite iz bočice broj kapsula koji Vam je propisao Vaš liječnik ili ljekarnik.
- Nemojte miješati granule različite jačine kako biste izbjegli pogrešno doziranje.



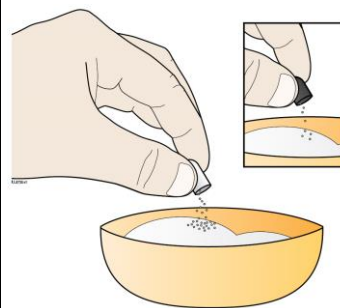
Za otvaranje kapsule:

- Držite kapsulu uspravno (s obojenom kapicom prema gore).
- Lagano tapkajte kapsulu kako bi se sadržaj slegao na dno kapsule (bijeli dio kapsule).
- Držite kapsulu uspravno iznad mekane hrane ili tekućine.
- Lagano stisnite kapicu i polako odvrnite za otvaranje, pritom pazeći da ne prosipate sadržaj.





- Ispraznite cijeli sadržaj iz donjeg dijela kapsule na hranu ili tekućinu.
- Uvjerite se da je preostali sadržaj iz gornjeg dijela kapsule također ispražnjen na hranu ili tekućinu.



Bacite kapsulu.



Hranu ili tekućinu uzmite odmah. Ako Mimpara granule uzimate s hranom, nakon konzumacije uzmite tekućinu kako biste se uvjerali da je lijek progutan u cijelosti.