

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Mimpara 30 mg comprimidos revestidos por película  
Mimpara 60 mg comprimidos revestidos por película  
Mimpara 90 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Mimpara 30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 30 mg de cinacalcet (como cloridrato).

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 2,74 mg de lactose.

### Mimpara 60 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 60 mg de cinacalcet (como cloridrato).

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 5,47 mg de lactose.

### Mimpara 90 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 90 mg de cinacalcet (como cloridrato).

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 8,21 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Mimpara 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, verde-claro, oval (aproximadamente 9,7 mm de comprimento e 6,0 mm de largura), gravado de um lado “AMG” e do outro “30”.

### Mimpara 60 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, verde-claro, oval (aproximadamente 12,2 mm de comprimento e 7,6 mm de largura), gravado de um lado “AMG” e do outro “60”.

### Mimpara 90 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, verde-claro, oval (aproximadamente 13,9 mm de comprimento e 8,7 mm de largura), gravado de um lado “AMG” e do outro “90”.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Hiperparatiroidismo secundário

##### *Adultos*

Tratamento do hiperparatiroidismo (HPT) secundário em doentes adultos com insuficiência renal crónica (IRC), em fase terminal, em diálise.

##### *População pediátrica*

Tratamento do hiperparatiroidismo (HPT) secundário em crianças com idade de 3 anos e superior com insuficiência renal crónica (IRC), em fase terminal, em diálise, nos quais o HPT secundário não está adequadamente controlado com o tratamento padrão (ver secção 4.4).

Mimpara pode ser usado como parte de um regime terapêutico, que inclua captadores de fósforo e/ou esteróis de Vitamina D, se adequado (ver secção 5.1).

#### Carcinoma da paratiroide e hiperparatiroidismo primário em adultos

Redução da hipercalcemia em doentes com:

- carcinoma da paratiroide.
- HPT primário com indicação para paratiroidectomia com base nos valores séricos de cálcio (conforme estabelecido nas orientações terapêuticas aplicáveis), mas nos quais a indicação para paratiroidectomia não é clinicamente adequada ou está contraindicada.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### Hiperparatiroidismo secundário

##### *Adultos e idosos (> 65 anos)*

A dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez por dia. Mimpara deve ser ajustado a cada 2 a 4 semanas até à dose máxima de 180 mg uma vez por dia para atingir um valor de hormona paratiroideia (PTH) entre 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), no teste da PTH intacta (iPTH), em doentes em diálise. Os valores da PTH devem ser analisados pelo menos 12 horas após a dose de Mimpara. Deverão ter-se em conta as atuais normas orientadoras de tratamento.

A PTH deve ser medida 1 a 4 semanas após o início do tratamento ou aquando do ajuste da dose de Mimpara. A PTH deve ser monitorizada aproximadamente a cada 1-3 meses durante a manutenção. Tanto a PTH intacta (iPTH) como a PTH bio-intacta (biPTH) podem ser utilizadas para medir os valores de PTH; o tratamento com Mimpara não altera a relação entre a iPTH e a biPTH.

##### *Ajustes de dose com base nos valores séricos de cálcio*

O cálcio sérico corrigido deve ser medido e monitorizado e deve ser igual ou superior ao limite mínimo do intervalo de referência antes da administração da primeira dose de Mimpara (ver secção 4.4). Os valores normais de cálcio podem diferir dependendo dos métodos de medição utilizados pelo seu laboratório local.

Durante o ajuste da dose, os valores séricos de cálcio devem ser frequentemente monitorizados, e no prazo de 1 semana após o início do tratamento ou aquando do ajuste de dose com Mimpara. Uma vez estabelecida a dose de manutenção, o cálcio sérico deve ser medido aproximadamente uma vez por mês. No caso de ocorrer uma diminuição dos valores séricos de cálcio abaixo de 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e/ou ocorrerem sintomas de hipocalcemia, recomendam-se as seguintes ações:

| <b>Valores séricos de cálcio corrigido ou sintomas clínicos de hipocalcemia</b>  | <b>Recomendações</b>   |
|--|--|
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), ou na presença de sintomas clínicos de hipocalcemia   | Podem ser utilizados de acordo com a avaliação clínica captadores de fosfato à base de cálcio, esteróis de vitamina D e/ou ajustes na concentração de cálcio no dialisante.  |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou sintomas persistentes de hipocalcemia, apesar das tentativas para aumentar os valores séricos de cálcio | Reduzir ou suspender a dose de Mimpara.  |
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou sintomas persistentes de hipocalcemia e se a Vitamina D não puder ser aumentada  | Suspender a administração de Mimpara até os valores séricos de cálcio atingirem 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) e/ou os sintomas de hipocalcemia tenham desaparecido.<br>O tratamento deve ser reiniciado utilizando a dose seguinte mais baixa de Mimpara. |

#### *População pediátrica*

O cálcio sérico corrigido deve ser medido e monitorizado e deve ser igual ou superior ao limite mínimo do intervalo de referência para a idade antes da administração da primeira dose de Mimpara (ver secção 4.4). Os valores normais de cálcio podem diferir dependendo dos métodos utilizados pelo seu laboratório local e da idade da criança/doente.

A dose inicial recomendada para crianças com idades compreendidas entre  $\geq 3$  anos e  $< 18$  anos é  $\leq 0,20$  mg/kg uma vez por dia com base no peso seco do doente (ver tabela 1).

A dose pode ser aumentada até atingir os valores alvo de iPTH. A dose deve ser aumentada sequencialmente através dos valores de dose disponíveis (ver tabela 1), não mais frequentemente do que de 4 em 4 semanas. A dose pode ser aumentada até um máximo de 2,5 mg/kg/dia, nunca excedendo a dose total diária de 180 mg.

**Tabela 1. Dose diária de Mimpara em doentes pediátricos**

| <b>Peso seco do doente (kg)</b> | <b>Dose inicial (mg)</b> | <b>Valores de dose sequencialmente disponíveis (mg)</b> |
|---------------------------------|--------------------------|---|
| 10 a < 12,5                     | 1                        | 1; 2,5; 5; 7,5; 10 e 15                                 |
| $\geq 12,5$ a < 25              | 2,5                      | 2,5; 5; 7,5; 10; 15 e 30                                |
| $\geq 25$ a < 36                | 5                        | 5; 10; 15; 30 e 60                                      |
| $\geq 36$ a < 50                |                          | 5; 10; 15; 30; 60 e 90                                  |
| $\geq 50$ a < 75                | 10                       | 10; 15; 30; 60; 90 e 120                                |
| $\geq 75$                       | 15                       | 15; 30; 60; 90; 120 e 180                               |

#### *Ajustes de dose com base nos valores de PTH*

Os valores de PTH devem ser avaliados pelo menos 12 horas após a primeira dose de Mimpara e a iPTH deve ser medida 1 a 4 semanas após início do tratamento ou ajuste da dose de Mimpara.

A dose deve ser ajustada com base na iPTH, como apresentado a seguir:

- Se a iPTH for  $< 150$  pg/ml (15,9 pmol/l) e  $\geq 100$  pg/ml (10,6 pmol/l), diminuir a dose de Mimpara até à dose seguinte mais baixa.

- Se a iPTH for < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), suspenda o tratamento com Mimpara, reinicie Mimpara com a dose seguinte mais baixa assim que a iPTH for > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Se o tratamento com Mimpara foi descontinuado por mais de 14 dias, reiniciar com a dose inicial recomendada.

#### *Ajustes de dose com base nos valores séricos de cálcio*

Os valores séricos de cálcio devem ser medidos no prazo de 1 semana após início do tratamento ou ajuste da dose de Mimpara.

Assim que a dose de manutenção tenha sido estabelecida, é recomendada a medição semanal do cálcio sérico. Os valores séricos de cálcio em doentes pediátricos devem ser mantidos dentro dos valores normais de referência. Se os valores séricos de cálcio diminuïrem abaixo dos valores normais ou se ocorrem sintomas de hipocalcemia, devem ser tomadas medidas apropriadas de ajuste de dose tal como apresentado na tabela 2 em baixo:

**Tabela 2. Ajustes de dose em doentes pediátricos com idades compreendidas entre  $\geq 3$  e < 18 anos**

| <b>Valores séricos de cálcio corrigido ou sintomas clïnicos de hipocalcemia</b>   | <b>Recomendações de dose</b>   |
|---|--|
| O cálcio sérico corrigido é igual ou inferior ao limite mínimo do intervalo de referência para a idade especificada <u>ou</u> se ocorrem sintomas de hipocalcemia, independentemente dos valores de cálcio. | Pare o tratamento com Mimpara.*<br><br>Administrar suplementos de cálcio, captadores de fosfato à base de cálcio e/ou esteróis de vitamina D, conforme clinicamente indicado.  |
| O cálcio sérico total corrigido é superior ao limite máximo do intervalo de referência para a idade especificada, <u>e</u> Os sintomas de hipocalcemia tenham desaparecido.                                 | Reiniciar com a dose seguinte mais baixa. Se o tratamento com Mimpara foi descontinuado por mais de 14 dias, reiniciar com a dose inicial recomendada.<br><br>Se o doente estava a receber a dose mais baixa (1 mg/dia) antes da descontinuaçã, recomeçar com a mesma dose (1 mg/dia). |

\*Se a dose foi suspensa, o cálcio sérico corrigido deve ser medido dentro de 5 a 7 dias

A segurança e eficácia de Mimpara em crianças com menos de 3 anos de idade para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário não foi ainda estabelecida. Os dados disponïveis são insuficientes.

#### Substituiçã de etelcalcetido por Mimpara

A substituiçã de etelcalcetido por Mimpara e o respetivo período de eliminaçã não foram estudados em doentes. Em doentes que descontinuaram etelcalcetido, Mimpara não deve ser iniciado até terem sido efetuadas pelo menos três sessões de hemodiálise subsequentes, nessa altura o cálcio sérico deve ser medido. Assegure que os níveis de cálcio sérico estão dentro do intervalo normal de referência antes de Mimpara ser iniciado (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Carcinoma da paratiroide e hiperparatiroidismo primário

##### *Adultos e idosos (> 65 anos)*

A dose inicial de Mimpara recomendada para adultos é de 30 mg duas vezes por dia. A dose de Mimpara deve ser ajustada a cada 2 a 4 semanas através de doses sequenciais de 30 mg duas vezes por dia, 60 mg duas vezes por dia, 90 mg duas vezes por dia, e 90 mg três ou quatro vezes por dia, de acordo com o necessário para reduzir a concentraçã de cálcio sérico ou para atingir valores até ou abaixo do limite máximo do intervalo de referência. A dose máxima utilizada em ensaios clïnicos foi de 90 mg quatro vezes por dia.

O cálcio sérico deve ser medido no prazo de 1 semana após o início do tratamento ou após o ajuste da dose de Mimpara. Uma vez estabelecida a dose de manutenção, o cálcio sérico deve ser medido a cada 2 a 3 meses. Após ajuste para a concentração máxima de Mimpara, o cálcio sérico deve ser periodicamente monitorizado; se não forem mantidas reduções no cálcio sérico clinicamente relevantes, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Mimpara (ver secção 5.1).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Mimpara em crianças para o tratamento do carcinoma da paratiroide e do hiperparatiroidismo primário não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Compromisso hepático

Não são necessárias alterações na dose inicial. Mimpara deve ser usado com cuidado em doentes com compromisso hepático moderado a grave e o tratamento deve ser cuidadosamente monitorizado durante o ajuste de dose e a manutenção do tratamento (ver secções 4.4 e 5.2).

#### Modo de administração

Para utilização por via oral.

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros e não devem ser mastigados, esmagados ou divididos.

É recomendado que Mimpara seja tomado com alimentos ou logo após uma refeição, dado que estudos demonstraram que a biodisponibilidade de cinacalcet aumenta quando tomado juntamente com alimentos (ver secção 5.2).

Mimpara está também disponível em granulado para utilização pediátrica. As crianças que necessitem de doses inferiores a 30 mg ou que não são capazes de deglutir os comprimidos devem tomar Mimpara granulado.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipocalcemia (ver secções 4.2 e 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Cálcio sérico

Foram notificados acontecimentos que colocaram a vida em risco e acontecimentos fatais associados a hipocalcemia em doentes adultos e pediátricos tratados com Mimpara. As manifestações de hipocalcemia podem incluir parestesias, mialgias, câibras, tetania e convulsões. Diminuições do cálcio sérico poderão também prolongar o intervalo QT, resultando potencialmente em arritmia ventricular secundária à hipocalcemia. Têm sido notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular em doentes tratados com cinacalcet (ver secção 4.8). Aconselha-se precaução em doentes com outros fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT, tais como doentes com síndrome de QT longo congénita conhecida ou doentes tratados com medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT.

Uma vez que cinacalcet baixa o cálcio sérico, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente para a ocorrência de hipocalcemia (ver secção 4.2). O cálcio sérico deve ser medido 1 semana após o início do tratamento ou do ajuste da dose de Mimpara.

#### *Adultos*

O tratamento com Mimpara não deve ser iniciado em doentes com cálcio sérico (corrigido para a albumina) abaixo do limite mínimo do intervalo de referência.

Nos doentes com IRC em diálise aos quais foi administrado Mimpara, aproximadamente 30% dos doentes tiveram pelo menos um valor sérico de cálcio inferior a 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *População pediátrica*

Mimpara só deve ser iniciado para o tratamento do HPT secundário em crianças com insuficiência renal crónica em fase terminal em diálise com  $\geq 3$  anos de idade, nas quais o HPT secundário não está adequadamente controlado com o tratamento padrão e quando o cálcio sérico está no limite máximo, ou acima, do intervalo de referência para a idade especificada.

Os valores séricos de cálcio e a adesão do doente ao tratamento com cinacalcet devem ser monitorizados atentamente (ver secção 4.2). Não inicie cinacalcet ou não aumente a dose se suspeitar de não adesão à terapêutica.

Antes de iniciar e durante o tratamento com cinacalcet considere os riscos e os benefícios do tratamento e a capacidade do doente de cumprir com as recomendações de monitorização e gestão do risco de hipocalcemia.

Informe os doentes pediátricos e/ou os seus prestadores de cuidados de saúde sobre os sintomas de hipocalcemia e sobre a importância da adesão às instruções sobre a monitorização do cálcio sérico, posologia e modo de administração.

#### *Doentes com IRC não em diálise*

Cinacalcet não está indicado em doentes com IRC não em diálise. Estudos de investigação demonstraram que doentes adultos com IRC não em diálise, tratados com cinacalcet, têm um risco aumentado de hipocalcemia (valores séricos de cálcio  $< 8,4$  mg/dl [2,1 mmol/l]) quando comparados com doentes com IRC tratados com cinacalcet e em diálise, o que pode ser devido a um valor de cálcio basal mais baixo e/ou à presença de função renal residual.

#### Convulsões

Casos de convulsões foram notificados em doentes tratados com Mimpara (ver secção 4.8). O limiar convulsivo é diminuído por reduções significativas dos valores séricos de cálcio. Por isso, os valores séricos de cálcio devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes a receber Mimpara, particularmente em doentes com antecedentes de perturbações convulsivas.

#### Hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca

Foram notificados casos de hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca, em que a relação causal com cinacalcet não pode ser completamente excluída e que poderão ser mediados pelas reduções dos valores séricos de cálcio (ver secção 4.8).

#### Coadministração com outros medicamentos

Administrar Mimpara com precaução em doentes a receberem outros medicamentos conhecidos por reduzirem os valores séricos de cálcio. Monitorizar atentamente os valores séricos de cálcio (ver secção 4.5).

Aos doentes a receberem Mimpara não deve ser administrado etelcalcetido. A administração concomitante pode conduzir a hipocalcemia grave.

#### Geral

O desenvolvimento de doença óssea adinâmica pode ocorrer se os valores de PTH se mantiverem cronicamente suprimidos abaixo de aproximadamente 1,5 vezes o limite máximo do intervalo de referência relativamente à determinação de iPTH. Se os valores de PTH descerem abaixo dos intervalos recomendados em doentes tratados com Mimpara, a dose de Mimpara e/ou esteróis de vitamina D deve ser reduzida ou a terapêutica interrompida.

### Valores de testosterona

Os valores de testosterona estão habitualmente abaixo do intervalo normal em doentes com insuficiência renal em fase terminal. Num estudo clínico de doentes adultos com IRC em fase terminal em diálise, os valores de testosterona livre diminuíram em média 31,3% nos doentes tratados com Mimpara e 16,3% nos doentes tratados com placebo após 6 meses de tratamento. Uma extensão sem ocultação deste estudo demonstrou que ao longo de 3 anos não foram detetadas novas reduções dos valores de concentração de testosterona livre e total em doentes tratados com Mimpara. A significância clínica destas reduções na testosterona sérica é desconhecida.

### Compromisso hepático

Dada a possibilidade dos valores plasmáticos de cinacalcet serem 2 a 4 vezes superiores nos doentes com alterações hepáticas moderadas a graves (classificação Child-Pugh), Mimpara deve ser usado com cuidado nestes doentes, devendo o tratamento ser cuidadosamente monitorizado (ver secções 4.2 e 5.2).

### Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência de Lapp lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Medicamentos que reduzem o cálcio sérico

A administração concomitante de Mimpara e outros medicamentos conhecidos por reduzirem os valores séricos de cálcio pode aumentar o risco de hipocalcemia (ver secção 4.4). Não deve ser administrado etelcalcetido a doentes em tratamento com Mimpara (ver secção 4.4).

### Efeito de outros medicamentos no cinacalcet

Cinacalcet é metabolizado em parte pela enzima CYP3A4. A administração concomitante de 200 mg de cetoconazol duas vezes ao dia, um potente inibidor da CYP3A4, causou um aumento aproximado de 2 vezes nos valores do cinacalcet. Pode ser necessário um ajuste da dose de Mimpara se um doente a receber Mimpara iniciar ou suspender o tratamento com um potente inibidor (p. ex., cetoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) ou indutor (p. ex., rifampicina) desta enzima.

Dados *in vitro* indicam que o cinacalcet é em parte metabolizado pela CYP1A2. Fumar induz a CYP1A2; a depuração de cinacalcet observada foi 36-38% superior em fumadores quando comparada com não fumadores. O efeito de inibidores da CYP1A2 (p. ex., fluvoxamina, ciprofloxacina) nos valores plasmáticos do cinacalcet não está estudado. O ajuste de dose pode ser necessário num doente que inicia ou para de fumar ou se inicia ou interrompe um tratamento concomitante com potentes inibidores da CYP1A2.

### *Carbonato de cálcio*

A administração concomitante de carbonato de cálcio (1.500 mg em dose única) não alterou a farmacocinética de cinacalcet.

### *Sevelamer*

A administração concomitante de sevelamer (2.400 mg três vezes ao dia) não alterou a farmacocinética de cinacalcet.

### *Pantoprazol*

A administração concomitante do pantoprazol (80 mg uma vez ao dia) não alterou a farmacocinética de cinacalcet.



## Efeito de cinacalcet noutros medicamentos

Medicamentos metabolizados pela enzima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet é um potente inibidor da CYP2D6. Podem ser necessários ajustes de doses de medicamentos concomitantes quando Mimpara é administrado com medicamentos com janela terapêutica estreita, ajustados individualmente, que são predominantemente metabolizados pela CYP2D6 (p. ex., flecainida, propafenona, metoprolol, desipramina, nortriptilina, clomipramina).

*Desipramina:* A administração concomitante de 90 mg de cinacalcet uma vez ao dia com 50 mg de desipramina, um antidepressivo tricíclico metabolizado primariamente pela CYP2D6, aumenta significativamente a exposição da desipramina em 3,6 vezes (IC 90% 3,0; 4,4) nos metabolizadores extensivos da CYP2D6.

*Dextrometorfano:* Doses múltiplas de 50 mg de cinacalcet aumentaram a AUC de 30 mg de dextrometorfano (metabolizado primariamente pela CYP2D6) em 11 vezes nos metabolizadores extensivos da CYP2D6.

*Varfarina:* Doses orais múltiplas de cinacalcet não afetaram a farmacocinética ou farmacodinâmica (medida pelo tempo de protrombina e pelo fator de coagulação VII) da varfarina.

A ausência de efeito de cinacalcet na farmacocinética da varfarina R e S e a ausência de autoindução em doentes com administrações múltiplas indicam que o cinacalcet não é indutor da CYP3A4, CYP1A2 ou CYP2C9 em seres humanos.

*Midazolam:* a coadministração por via oral de cinacalcet (90 mg) e midazolam (2 mg), um substrato da CYP3A4 e da CYP3A5, não alterou a farmacocinética do midazolam. Estes dados sugerem que cinacalcet não deve alterar a farmacocinética das classes de medicamentos metabolizados pelas CYP3A4 e CYP3A5, entre os quais alguns imunossuppressores, como a ciclosporina e o tacrolímus.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não há dados clínicos sobre a utilização de cinacalcet em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos no que respeita à gravidez, parto, ou ao desenvolvimento pós-natal. Não foi observada toxicidade no desenvolvimento embrionário/fetal em estudos com ratos fêmeas e coelhas gestantes com exceção da diminuição do peso corporal fetal em ratos com doses associadas a toxicidades maternas (ver secção 5.3). Mimpara só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o potencial risco para o feto.

### Amamentação

É desconhecido se cinacalcet é excretado no leite humano. Cinacalcet é excretado no leite de ratos fêmeas que amamentam com uma elevada taxa leite/plasma. Após uma avaliação cuidadosa do benefício/risco, deve ser tomada uma decisão para suspender a amamentação ou o tratamento com Mimpara.

### Fertilidade

Não existem dados clínicos relacionados com os efeitos do cinacalcet na fertilidade. Em estudos com animais não houve qualquer efeito na fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Mimpara sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser consideráveis, dado terem sido notificadas tonturas e convulsões em doentes a tomar este medicamento (ver secção 4.4).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

##### Hiperparatiroidismo secundário, carcinoma da paratiroide e hiperparatiroidismo primário

Com base em dados disponíveis de doentes que receberam cinacalcet em estudos controlados com placebo e estudos de braço único, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas e vômitos. Na maioria dos doentes, as náuseas e vômitos foram de gravidade ligeira a moderada e de natureza passageira. A interrupção da terapêutica como resultado dos efeitos indesejáveis foi principalmente devido a náuseas e vômitos.

##### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas, consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento com cinacalcet em estudos controlados por placebo e estudos de braço único, baseadas na evidência de causalidade, estão listadas abaixo e utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

A incidência de reações adversas em estudos clínicos controlados e na experiência pós-comercialização são:

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Frequência</b> | <b>Reações adversas</b>   |
|---|-------------------|---|
| Doenças do sistema imunitário                                       | Frequentes*       | Reações de hipersensibilidade   |
| Doenças do metabolismo e da nutrição                                | Frequentes        | Anorexia<br>Diminuição do apetite   |
| Doenças do sistema nervoso  | Frequentes        | Convulsões <sup>†</sup><br>Tonturas<br>Parestesia<br>Cefaleia   |
| Cardiopatias  | Desconhecido*     | Agravamento da insuficiência cardíaca <sup>†</sup><br>Prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia <sup>†</sup> |
| Vasculopatias   | Frequentes        | Hipotensão  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                    | Frequentes        | Infeções respiratórias superiores<br>Dispneia<br>Tosse  |
| Doenças gastrointestinais   | Muito frequentes  | Náuseas<br>Vômitos  |
|   | Frequentes        | Dispepsia<br>Diarreia<br>Dor abdominal<br>Dor abdominal superior<br>Obstipação  |

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Frequência</b> | <b>Reações adversas</b>  |
|---|-------------------|--|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                          | Frequentes        | Erupção cutânea  |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos               | Frequentes        | Mialgia<br>Espasmos musculares<br>Dorsalgia  |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração          | Frequentes        | Astenia  |
| Exames complementares de diagnóstico                                | Frequentes        | Hipocalcemia <sup>†</sup><br>Hipercalemia<br>Redução dos níveis de testosterona <sup>†</sup> |

<sup>†</sup>ver secção 4.4

\*ver secção “Descrição das reações adversas selecionadas”

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### *Reações de hipersensibilidade*

Durante a utilização de Mimpara no período pós-comercialização, foram identificadas reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e urticária. As frequências individuais, incluindo angioedema e urticária não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis.

#### *Hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca*

Durante a monitorização da segurança no período pós-comercialização, foram notificados casos idiossincráticos de hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca, tratados com cinacalcet, cujas frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis.

#### *Prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia*

Durante a utilização de Mimpara no período pós-comercialização, foram identificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia, cujas frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis (ver secção 4.4).

### População pediátrica

A segurança de Mimpara para o tratamento do HPT secundário em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em fase terminal em diálise foi avaliada em dois estudos aleatorizados, controlados e de braço único (ver secção 5.1). De entre todos os doentes pediátricos expostos a cinacalcet em ensaios clínicos, um total de 19 doentes (24,1%; 64,5 por 100 doente-anos), tiveram pelo menos um evento adverso de hipocalcemia. Foi notificado um caso fatal de um doente com hipocalcemia grave a participar num ensaio clínico pediátrico (ver secção 4.4).

Mimpara só deve ser utilizado em doentes pediátricos se o potencial benefício justificar o potencial risco.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Doses ajustadas até 300 mg uma vez por dia foram administradas a doentes adultos em diálise, sem acontecimentos adversos. Num estudo clínico uma única dose diária de 3,9 mg/kg foi prescrita a um doente pediátrico em diálise com subsequente dor de estômago ligeira, náuseas e vômitos.

A sobredosagem de Mimpara pode conduzir a hipocalcemia. No caso de sobredosagem, devem ser monitorizados os sinais e sintomas de hipocalcemia nos doentes, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Uma vez que cinacalcet se liga fortemente às proteínas, a hemodiálise não é um tratamento eficaz para a sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Homeostase do cálcio, agentes antiparatiroide. Código ATC: H05BX01

#### Mecanismo de ação

O recetor sensível ao cálcio na superfície celular da glândula paratiroide é o regulador mais importante da secreção de PTH. Cinacalcet é um agente calcimimético que baixa diretamente os valores de PTH por aumentar a sensibilidade do recetor ao cálcio extracelular. A redução da PTH está associada a uma diminuição concomitante dos valores séricos de cálcio.

As reduções dos valores de PTH correlacionam-se com as concentrações de cinacalcet.

Após ser atingido o estado estacionário, as concentrações séricas de cálcio mantêm-se constantes ao longo do intervalo entre administrações.

#### Hiperparatiroidismo secundário

##### *Adultos*

Foram conduzidos três ensaios clínicos, controlados com placebo, em dupla ocultação, com duração de 6 meses, em doentes com IRC em fase terminal com HPT secundário não controlado, em diálise (n = 1.136). As características demográficas e basais foram representativas da população de doentes em diálise com HTP secundário. As concentrações de iPTH basais médias nos 3 estudos foram 733 e 683 pg/ml (77,8 e 72,4 pmol/l) para os grupos de cinacalcet e placebo, respetivamente. 66% dos doentes estavam a receber esteróis de vitamina D no início do estudo, e > 90% estavam a receber captadores de fósforo. Foram observadas reduções significativas na iPTH, no produto cálcio-fósforo séricos (Ca x P), no cálcio e no fósforo, nos doentes tratados com cinacalcet comparados com os doentes tratados com placebo, a receberem tratamento padrão (SOC), e os resultados foram consistentes nos 3 estudos. Em cada um dos estudos, a variável primária de eficácia (proporção de doentes com uma iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) foi alcançada por 41%, 46% e 35% dos doentes que receberam cinacalcet, comparados com 4%, 7% e 6% dos doentes que receberam placebo. Aproximadamente 60% dos doentes tratados com cinacalcet atingiram uma redução  $\geq$  30% nos valores de iPTH e este efeito foi consistente em todo o espectro de valores basais de iPTH. As reduções médias no produto Ca x P, no cálcio e no fósforo foram, respetivamente 14%, 7% e 8%.

Foram mantidas reduções na iPTH e Ca x P até aos 12 meses de tratamento. Cinacalcet diminuiu os valores de iPTH e Ca x P, do cálcio e do fósforo, independentemente dos valores basais de iPTH ou Ca x P, da modalidade de diálise (diálise peritoneal *versus* hemodiálise), da duração da diálise e do facto de terem ou não sido administrados esteróis de vitamina D.

As reduções da PTH foram associadas a reduções não significativas dos marcadores do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina óssea, N-telopéptido, remodelação óssea e fibrose óssea). Em análises *post-hoc* de dados conjuntos de ensaios clínicos com duração de 6 e 12 meses, as estimativas

Kaplan-Meier de fratura óssea e paratiroidectomia foram mais baixas no grupo cinacalcet comparadas com o grupo de controlo.

Estudos de investigação em doentes com IRC e HPT secundário não submetidos a diálise, indicaram que o cinacalcet reduz os valores de PTH para valores semelhantes aos dos doentes com IRC em fase terminal e HPT secundário em diálise. No entanto, a eficácia, a segurança, a dose ótima e os objetivos de tratamento não foram estabelecidos em doentes insuficientes renais em pré-diálise. Estes estudos sugerem que os doentes com IRC não em diálise tratados com cinacalcet têm um risco acrescido para desenvolver hipocalcemia quando comparados com os doentes com IRC em fase terminal em diálise, o que se pode dever a valores basais de cálcio mais baixos e/ou à presença de função renal residual.

O EVOLVE (*EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) foi um estudo clínico aleatorizado, duplamente oculto que avaliou o cinacalcet *versus* placebo na redução do risco de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares em 3.883 doentes em diálise com HPT secundário e IRC. O estudo não atingiu o seu objetivo primário de demonstrar uma redução no risco de mortalidade por todas as causas ou eventos cardiovasculares, incluindo enfarte do miocárdio, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou evento vascular periférico (HR 0,93; IC 95%: 0,85, 1,02; p = 0,112). Após o ajuste para as características basais numa análise secundária, o HR para o objetivo primário composto foi de 0,88; IC 95%: 0,79, 0,97.

#### *População pediátrica*

A eficácia e segurança de cinacalcet para o tratamento do HPT secundário em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em fase terminal em diálise foi avaliada em dois estudos aleatorizados controlados e um estudo de braço único.

O estudo 1 foi um ensaio duplamente oculto, controlado por placebo, no qual 43 doentes com idades entre os 6 e os < 18 anos foram aleatorizados para receber ou cinacalcet (n = 22) ou placebo (n = 21). O estudo consistiu em 24 semanas de titulação de dose seguido por um período de 6 semanas de avaliação de eficácia (PAE), e uma extensão de 30 semanas sem ocultação. A idade média no período basal foi 13 (faixa dos 6 aos 18) anos. A maioria dos doentes (91%) estavam a receber esteróis de vitamina D no período basal. A concentração de iPTH basal média (DP) no período basal foi de 757,1 (440,1) pg/ml para o grupo de cinacalcet e 795,8 (537,9) pg/ml para o grupo de placebo. A concentração de cálcio sérico total corrigido médio (DP) foi de 9,9 (0,5) mg/dl para o grupo de cinacalcet e 9,9 (0,6) mg/dl para o grupo de placebo. A dose média máxima diária de cinacalcet foi de 1,0 mg/kg/dia.

A percentagem de doentes que atingiram o objetivo primário ( $\geq 30\%$  de redução desde o período basal no plasma médio de iPTH durante a PAE; semanas 25 a 30) foi de 55% no grupo de cinacalcet e de 19,0% no grupo de placebo (p = 0,02). Os valores séricos de cálcio durante a PAE estiveram dentro dos valores normais para o grupo de tratamento com cinacalcet. Este estudo foi concluído antecipadamente devido a uma morte por hipocalcemia grave no grupo de cinacalcet (ver secção 4.8).

O estudo 2 foi um ensaio sem ocultação no qual foram aleatorizados 55 doentes com idades entre os 6 e os < 18 anos (média 13 anos) para receberem ou cinacalcet em complemento com o tratamento padrão (SOC, n = 27), ou apenas SOC (n = 28). A maioria dos doentes (75%) estavam a receber esteróis de vitamina D no período basal. A concentração de iPTH basal média (DP) no período basal foi de 946 (635) pg/ml para o grupo de cinacalcet + SOC e 1.228 (732) pg/ml para o grupo de SOC. A concentração de cálcio sérico total corrigido médio (DP) foi de 9,8 (0,6) mg/dl para o grupo de cinacalcet + SOC e 9,8 (0,6) mg/dl para o grupo de SOC. 25 doentes receberam pelo menos uma dose de cinacalcet e a dose média diária de cinacalcet foi de 0,55 mg/kg/dia. O estudo não atingiu o objetivo primário ( $\geq 30\%$  de redução desde o período basal no plasma médio de iPTH durante o PAE; semanas 17 a 20). A redução de  $\geq 30\%$  desde o período basal no plasma médio de iPTH durante o PAE foi de 22% dos doentes no grupo de cinacalcet + SOC e 32% nos doentes do grupo SOC.

O estudo 3 foi um ensaio de 26 semanas, sem ocultação, de braço único, para avaliar a segurança em doentes com idades entre os 8 meses a < 6 anos (média de idades de 3 anos). Os doentes tratados com medicamentos concomitantes conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT foram excluídos

do estudo. O peso seco médio diário no período basal foi de 12 kg. A dose inicial de cinacalcet foi de 0,20 mg/kg. A maioria dos doentes (89%) estavam a receber esteróis de vitamina D no período basal.

Dezassete doentes receberam pelo menos uma dose de cinacalcet e 11 completaram pelo menos 12 semanas de tratamento. Nenhum teve o cálcio sérico corrigido < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) nas idades de 2-5 anos. As concentrações de iPTH desde o período basal foram reduzidas por  $\geq 30\%$  em 71% (12 de 17) dos doentes no estudo.

### Carcinoma da paratiroide e hiperparatiroidismo primário

Num estudo, 46 doentes adultos (29 com carcinoma da paratiroide e 17 com hiperparatiroidismo primário e hipercalcemia grave com falência ou contra-indicação para paratiroidectomia), receberam cinacalcet por um período de até 3 anos (média de 328 dias para os doentes com carcinoma da paratiroide e média de 347 dias para os doentes com HPT primário). Cinacalcet foi administrado em doses que variaram entre 30 mg duas vezes ao dia e 90 mg quatro vezes ao dia. O objetivo primário do estudo foi uma redução  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l) nos valores séricos de cálcio. Em doentes com carcinoma da paratiroide, o cálcio sérico médio decresceu de 14,1 mg/dl para 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l para 3,1 mmol/l), enquanto nos doentes com hiperparatiroidismo primário, o cálcio sérico médio decresceu de 12,7 mg/dl para 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l para 2,6 mmol/l). Dezoito (18) dos 29 doentes (62%) com carcinoma da paratiroide e 15 dos 17 doentes (88%) com hiperparatiroidismo primário alcançaram uma redução do cálcio sérico  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

Num estudo de 28 semanas controlado por placebo, foram incluídos 67 doentes adultos com HPT primário com critérios para paratiroidectomia com base no cálcio sérico total corrigido ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) mas  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l) mas que não podiam ser submetidos a paratiroidectomia. Cinacalcet foi iniciado na dose de 30 mg duas vezes ao dia e titulado para manter uma concentração de cálcio sérico total corrigido dentro dos valores normais. Uma percentagem significativamente superior de doentes tratados com cinacalcet atingiu uma concentração mediana de cálcio sérico total corrigido  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) e uma redução  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) relativamente à concentração mediana de base do cálcio sérico total corrigido, quando comparado com doentes tratados com placebo (75,8% *versus* 0% e 84,8% *versus* 5,9% respetivamente).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração oral de Mimpara é atingida uma concentração plasmática máxima de cinacalcet em aproximadamente 2 a 6 horas. Baseada na comparação entre estudos, a biodisponibilidade absoluta de cinacalcet em doentes em jejum, foi estimada em 20-25%. A administração de Mimpara com alimentos resulta num aumento aproximado de 50-80% na biodisponibilidade de cinacalcet. Os aumentos na concentração plasmática de cinacalcet são semelhantes independentemente do teor de gordura da refeição.

Em doses superiores a 200 mg, a absorção foi saturada provavelmente devido a uma baixa solubilidade.

### Distribuição

O volume de distribuição é elevado (aproximadamente 1.000 litros), indicando uma distribuição extensa. Cinacalcet liga-se às proteínas plasmáticas em aproximadamente 97% e distribui-se de forma mínima nos glóbulos vermelhos.

Depois da absorção, as concentrações do cinacalcet diminuem de um modo bifásico com uma semivida inicial de aproximadamente 6 horas e uma semivida final de 30 a 40 horas. Os níveis de estado estacionário do fármaco são alcançados no prazo de 7 dias com uma acumulação mínima. A farmacocinética de cinacalcet não se altera ao longo do tempo.

## Biotransformação

Cinacalcet é metabolizado por várias enzimas, predominantemente pelas CYP3A4 e CYP1A2 (a contribuição da CYP1A2 não foi clinicamente caracterizada). Os metabolitos circulantes mais importantes são inativos.

Baseado em dados *in vitro*, cinacalcet é um forte inibidor da CYP2D6, mas não é um inibidor de outras enzimas CYP em concentrações alcançadas clinicamente, incluindo as CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e a CYP3A4 nem um indutor das CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

## Eliminação

Depois da administração de uma dose radiomarcada de 75 mg a um voluntário saudável, cinacalcet foi rápida e extensamente metabolizado por oxidação e seguidamente por conjugação. A excreção renal de metabolitos foi a via prevalente de eliminação de radioatividade. Aproximadamente 80% da dose foi recuperada na urina e 15% nas fezes.

## Linearidade/não linearidade

A AUC e a  $C_{m\acute{a}x}$  de cinacalcet aumentam de forma aproximadamente linear dentro da variação de dose de 30 a 180 mg uma vez por dia.

## Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Logo após a toma, a PTH começa a diminuir até atingir o nadir aproximadamente 2 a 6 horas depois, correspondendo à  $C_{m\acute{a}x}$  de cinacalcet. Subsequentemente, à medida que os níveis de cinacalcet começam a diminuir, os valores da PTH aumentam até 12 horas após a toma. Depois a supressão da PTH permanece aproximadamente constante até ao fim do intervalo da toma diária. Em ensaios clínicos com Mimpara, os valores da PTH foram avaliados no final do intervalo entre as tomas.

*Idosos:* Não existem diferenças clinicamente relevantes devidas à idade na farmacocinética de cinacalcet.

*Compromisso renal:* O perfil farmacocinético de cinacalcet em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada e grave, e nos que estão submetidos a hemodiálise ou diálise peritoneal é comparável ao perfil de voluntários saudáveis.

*Compromisso hepático:* O compromisso hepático ligeiro não afetou de forma notável a farmacocinética de cinacalcet. Comparada com indivíduos com função hepática normal, a AUC média de cinacalcet foi aproximadamente 2 vezes mais elevada em indivíduos com insuficiência moderada e aproximadamente 4 vezes superior em indivíduos com compromisso grave. A semivida média de cinacalcet é prolongada em 33% e 70% em doentes com compromisso hepático moderado e grave, respetivamente. A ligação de cinacalcet às proteínas não é afetada pelo compromisso hepático. Dado que as doses são ajustadas para cada indivíduo baseando-se em parâmetros de segurança e de eficácia, não é necessário qualquer ajuste de dose em indivíduos com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.4).

*Género:* A depuração de cinacalcet pode ser mais baixa nas mulheres do que nos homens. Uma vez que as doses são ajustadas para cada doente, não são necessários ajustes de dose adicionais baseados no género do doente.

*População pediátrica:* A farmacocinética de cinacalcet foi estudada em doentes pediátricos com idades dos 3 aos 17 anos de idade com IRC em fase terminal, em diálise. Após uma dose oral única e múltipla diária de cinacalcet as concentrações plasmáticas de cinacalcet (valores de  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC após normalização por dose e peso) foram semelhantes às observadas em doentes adultos.

Foi efetuada uma análise farmacocinética populacional para avaliar os efeitos das características demográficas. Esta análise não mostrou qualquer impacto significativo da idade, género, raça, área de superfície corporal e peso na farmacocinética de cinacalcet.

*Fumadores:* A depuração de cinacalcet é mais elevada em fumadores do que em não fumadores, provavelmente devido ao metabolismo mediado de indução da CYP1A2. Se um doente parar ou começar a fumar, os valores plasmáticos de cinacalcet podem alterar-se e o ajuste de dose poderá ser necessário.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O cinacalcet não foi teratogénico em coelhos quando dado numa dose de 0,4 vezes, com base na AUC, da dose máxima humana para HPT secundária (180 mg por dia). A dose não teratogénica em ratos foi 4,4 vezes, com base na AUC, a dose máxima humana para HPT secundário. Não se observaram quaisquer efeitos na fertilidade de machos e fêmeas em exposições até 4 vezes a dose humana de 180 mg/dia (as margens de segurança na pequena população de doentes à qual foi administrada a dose clínica máxima de 360 mg diários seria aproximadamente metade daquelas referidas anteriormente).

Em ratos fêmeas em estado de gestação, observaram-se, com a dose máxima, ligeiras descidas de peso corporal e de consumo de comida. Foram observados pesos fetais reduzidos em ratos com doses com as quais os progenitores apresentavam uma hipocalcemia grave. Foi demonstrado que cinacalcet atravessa a barreira placentária em coelhos.

Cinacalcet não mostrou qualquer potencial genotóxico ou carcinogénico. As margens de segurança dos estudos toxicológicos são pequenas devido à hipocalcemia limitadora da dose observada em modelos animais. Em estudos de carcinogénese e de toxicologia com repetição de dose em roedores, verificaram-se cataratas e opacidade do cristalino, mas estas não se verificaram em cães, ou macacos, nem em ensaios clínicos em que a formação de cataratas foi monitorizada. Sabe-se que as cataratas se verificam em roedores, como resultado da hipocalcemia.

Em estudos *in vitro*, os valores de IC<sub>50</sub> para o transportador de serotonina e canais de K<sub>ATP</sub> demonstraram ser, respetivamente, 7 e 12 vezes superiores, ao valor de EC<sub>50</sub> para o recetor sensível ao cálcio, obtido nas mesmas condições experimentais. A relevância clínica não é conhecida, no entanto, não pode ser totalmente excluído o potencial do cinacalcet atuar nestes alvos secundários.

Em estudos toxicológicos em cães em idade jovem foram observados tremores secundários à diminuição do cálcio sérico, emese, diminuição da massa corporal e aumento da massa corporal, diminuição do número de eritrócitos, ligeiras diminuições nos parâmetros de densitometria óssea, alargamento reversível das placas de crescimento dos ossos longos, e alterações histológicas dos tecidos linfóides (restrito à cavidade torácica e atribuído a emese crónica). Todos estes efeitos foram observados numa exposição sistémica, com base na AUC, e equivalentes aproximadamente à exposição em doentes na dose máxima para o HPT secundário.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Amido pré-gelificado (milho)  
Celulose microcristalina  
Povidona  
Crospovidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra



## Revestimento do comprimido

Cera de carnaúba  
Lactose mono-hidratada  
Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Triacetato de glicerol  
Indigotina (E132)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Macrogol

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister Aclar/PVC/PVAc/Alumínio contendo 14 comprimidos. Tamanhos de embalagem de 14 comprimidos (1 blister), 28 comprimidos (2 blisters) e 84 comprimidos (6 blisters) por caixa.

Frasco de PEAD com uma espiral de algodão, e uma tampa de polipropileno com selo hermético resistente à abertura por crianças, acondicionado dentro de uma caixa. Cada frasco contém 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/001 – embalagem com 14 comprimidos de 30 mg  
EU/1/04/292/002 – embalagem com 28 comprimidos de 30 mg  
EU/1/04/292/003 – embalagem com 84 comprimidos de 30 mg  
EU/1/04/292/004 – frasco com 30 comprimidos de 30 mg  
EU/1/04/292/005 – embalagem com 14 comprimidos de 60 mg

EU/1/04/292/006 – embalagem com 28 comprimidos de 60 mg  
EU/1/04/292/007 – embalagem com 84 comprimidos de 60 mg  
EU/1/04/292/008 – frasco com 30 comprimidos de 60 mg  
EU/1/04/292/009 – embalagem com 14 comprimidos de 90 mg  
EU/1/04/292/010 – embalagem com 28 comprimidos de 90 mg  
EU/1/04/292/011 – embalagem com 84 comprimidos de 90 mg  
EU/1/04/292/012 – frasco com 30 comprimidos de 90 mg

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 de outubro de 2004

Data da última renovação: 23 de setembro de 2009

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Mimpara 1 mg granulado em cápsulas para abrir  
Mimpara 2,5 mg granulado em cápsulas para abrir  
Mimpara 5 mg granulado em cápsulas para abrir

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mimpara 1 mg granulado em cápsulas para abrir  
Cada cápsula contém 1 mg de cinacalcet (como cloridrato).

Mimpara 2,5 mg granulado em cápsulas para abrir  
Cada cápsula contém 2,5 mg de cinacalcet (como cloridrato).

Mimpara 5 mg granulado em cápsulas para abrir  
Cada cápsula contém 5 mg de cinacalcet (como cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Grânulos brancos a esbranquiçados em cápsulas para abrir.

Mimpara 1 mg de granulado em cápsulas para abrir

Cápsula que consiste numa parte de cor verde-escura, gravada com “AMG” e outra parte branca opaca, gravado com “1 mg”.

Mimpara 2,5 mg de granulado em cápsulas para abrir

Cápsula que consiste numa parte de cor amarela forte, gravada com “AMG” e outra parte branca opaca, gravado com “2,5 mg”.

Mimpara 5 mg de granulado em cápsulas para abrir

Cápsula que consiste numa parte de cor azul, gravada com “AMG” e outra parte branca opaca, gravado com “5 mg”.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Hiperparatiroidismo secundário

*Adultos*

Tratamento do hiperparatiroidismo (HPT) secundário em doentes adultos com insuficiência renal crónica (IRC), em fase terminal, em diálise.

*População pediátrica*

Tratamento do hiperparatiroidismo (HPT) secundário em crianças com idade de 3 anos e superior com insuficiência renal crónica (IRC), em fase terminal, em diálise, nos quais o HPT secundário não está adequadamente controlado com o tratamento padrão (ver secção 4.4).

Mimpara pode ser usado como parte de um regime terapêutico, que inclua captadores de fósforo e/ou esteróis de Vitamina D, se adequado (ver secção 5.1).

### Carcinoma da paratiroide e hiperparatiroidismo primário em adultos

Redução da hipercalcemia em doentes com:

- carcinoma da paratiroide.
- HPT primário com indicação para paratiroidectomia com base nos valores séricos de cálcio (conforme estabelecido nas orientações terapêuticas aplicáveis), mas nos quais a indicação para paratiroidectomia não é clinicamente adequada ou está contraindicada.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### Posologia

#### Hiperparatiroidismo secundário

##### *Adultos e idosos (> 65 anos)*

A dose inicial recomendada para adultos é de 30 mg uma vez por dia. Mimpara deve ser ajustado a cada 2 a 4 semanas até à dose máxima de 180 mg uma vez por dia para atingir um valor de hormona paratiroideia (PTH) entre 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), no teste da PTH intacta (iPTH), em doentes em diálise. Os valores da PTH devem ser analisados pelo menos 12 horas após a dose de Mimpara. Deverão ter-se em conta as atuais normas orientadoras de tratamento.

A PTH deve ser medida 1 a 4 semanas após o início do tratamento ou aquando do ajuste da dose de Mimpara. A PTH deve ser monitorizada aproximadamente a cada 1-3 meses durante a manutenção. Tanto a PTH intacta (iPTH) como a PTH bio-intacta (biPTH) podem ser utilizadas para medir os valores de PTH; o tratamento com Mimpara não altera a relação entre a iPTH e a biPTH.

##### *Ajustes de dose com base nos valores séricos de cálcio*

O cálcio sérico corrigido deve ser medido e monitorizado e deve ser igual ou superior ao limite mínimo do intervalo de referência antes da administração da primeira dose de Mimpara (ver secção 4.4). Os valores normais de cálcio podem diferir dependendo dos métodos de medição utilizados pelo seu laboratório local.

Durante o ajuste da dose, os valores séricos de cálcio devem ser frequentemente monitorizados, e no prazo de 1 semana após o início do tratamento ou aquando do ajuste de dose com Mimpara. Uma vez estabelecida a dose de manutenção, o cálcio sérico deve ser medido aproximadamente uma vez por mês. No caso de ocorrer uma diminuição dos valores séricos de cálcio abaixo de 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e/ou ocorrerem sintomas de hipocalcemia, recomendam-se as seguintes ações:

| <b>Valores séricos de cálcio corrigido ou sintomas clínicos de hipocalcemia</b>  | <b>Recomendações</b>  |
|--|---|
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), ou na presença de sintomas clínicos de hipocalcemia   | Podem ser utilizados de acordo com a avaliação clínica captadores de fosfato à base de cálcio, esteróis de vitamina D e/ou ajustes na concentração de cálcio no dialisante. |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) e > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou sintomas persistentes de hipocalcemia, apesar das tentativas para aumentar os valores séricos de cálcio | Reduzir ou suspender a dose de Mimpara.   |

| <b>Valores séricos de cálcio corrigido ou sintomas clínicos de hipocalcemia</b>                             | <b>Recomendações</b>   |
|---|--|
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou sintomas persistentes de hipocalcemia e se a Vitamina D não puder ser aumentada | Suspender a administração de Mimpara até os valores séricos de cálcio atingirem 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) e/ou os sintomas de hipocalcemia tenham desaparecido.<br>O tratamento deve ser reiniciado utilizando a dose seguinte mais baixa de Mimpara. |

#### *População pediátrica*

O cálcio sérico corrigido deve ser medido e monitorizado e deve ser igual ou superior ao limite mínimo do intervalo de referência para a idade antes da administração da primeira dose de Mimpara (ver secção 4.4). Os valores normais de cálcio podem diferir dependendo dos métodos utilizados pelo seu laboratório local e da idade da criança/doente.

A dose inicial recomendada para crianças com idades compreendidas entre ≥ 3 anos e < 18 anos é ≤ 0,20 mg/kg uma vez por dia com base no peso seco do doente (ver tabela 1).

A dose pode ser aumentada até atingir os valores alvo de iPTH. A dose deve ser aumentada sequencialmente através dos valores de dose disponíveis (ver tabela 1), não mais frequentemente do que de 4 em 4 semanas. A dose pode ser aumentada até um máximo de 2,5 mg/kg/dia, nunca excedendo a dose total diária de 180 mg.

**Tabela 1. Dose diária de Mimpara em doentes pediátricos**

| <b>Peso seco do doente (kg)</b> | <b>Dose inicial (mg)</b> | <b>Valores de dose sequencialmente disponíveis (mg)</b> |
|---------------------------------|--------------------------|---|
| 10 a < 12,5                     | 1                        | 1; 2,5; 5; 7,5; 10 e 15                                 |
| ≥ 12,5 a < 25                   | 2,5                      | 2,5; 5; 7,5; 10; 15 e 30                                |
| ≥ 25 a < 36                     | 5                        | 5; 10; 15; 30 e 60                                      |
| ≥ 36 a < 50                     |                          | 5; 10; 15; 30; 60 e 90                                  |
| ≥ 50 a < 75                     | 10                       | 10; 15; 30; 60; 90 e 120                                |
| ≥ 75                            | 15                       | 15; 30; 60; 90; 120 e 180                               |

#### *Ajustes de dose com base nos valores de PTH*

Os valores de PTH devem ser avaliados pelo menos 12 horas após a primeira dose de Mimpara e a iPTH deve ser medida 1 a 4 semanas após início do tratamento ou ajuste da dose de Mimpara.

A dose deve ser ajustada com base na iPTH, como apresentado a seguir:

- Se a iPTH for < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) e ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), diminuir a dose de Mimpara até à dose seguinte mais baixa.
- Se a iPTH for < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), suspenda o tratamento com Mimpara, reinicie Mimpara com a dose seguinte mais baixa assim que a iPTH for > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Se o tratamento com Mimpara foi descontinuado por mais de 14 dias, reiniciar com a dose inicial recomendada.

#### *Ajustes de dose com base nos valores séricos de cálcio*

Os valores séricos de cálcio devem ser medidos no prazo de 1 semana após início do tratamento ou ajuste da dose de Mimpara.

Assim que a dose de manutenção tenha sido estabelecida, é recomendada a medição semanal do cálcio sérico. Os valores séricos de cálcio em doentes pediátricos devem ser mantidos dentro dos valores normais de referência. Se os valores séricos de cálcio diminuïrem abaixo dos valores normais ou se ocorrem sintomas de hipocalcemia, devem ser tomadas medidas apropriadas de ajuste de dose tal como apresentado na tabela 2 em baixo:

**Tabela 2. Ajustes de dose em doentes pediátricos com idades compreendidas entre  $\geq 3$  e  $< 18$ -anos**

| <b>Valores séricos de cálcio corrigido ou sintomas clínicos de hipocalcemia</b>   | <b>Recomendações de dose</b>  |
|---|---|
| O cálcio sérico corrigido é igual ou inferior ao limite mínimo do intervalo de referência para a idade especificada <u>ou</u> se ocorrem sintomas de hipocalcemia, independentemente dos valores de cálcio. | Pare o tratamento com Mimpara.*<br><br>Administrar suplementos de cálcio, captadores de fosfato à base de cálcio e/ou esteróis de vitamina D, conforme clinicamente indicado.   |
| O cálcio sérico total corrigido é superior ao limite máximo do intervalo de referência para a idade especificada, e<br><br>Os sintomas de hipocalcemia tenham desaparecido.                                 | Reiniciar com a dose seguinte mais baixa. Se o tratamento com Mimpara foi descontinuado por mais de 14 dias, reiniciar com a dose inicial recomendada.<br><br>Se o doente estava a receber a dose mais baixa (1 mg/dia) antes da descontinuação, recomeçar com a mesma dose (1 mg/dia). |

\*Se a dose foi suspensa, o cálcio sérico corrigido deve ser medido dentro de 5 a 7 dias

A segurança e eficácia de Mimpara em crianças com menos de 3 anos de idade para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário não foi ainda estabelecida. Os dados disponíveis são insuficientes.

#### Substituição de etelcalcetido por Mimpara

A substituição de etelcalcetido por Mimpara e o respetivo período de eliminação não foram estudados em doentes. Em doentes que descontinuaram etelcalcetido, Mimpara não deve ser iniciado até terem sido efetuadas pelo menos três sessões de hemodiálise subsequentes, nessa altura o cálcio sérico deve ser medido. Assegure que os níveis de cálcio sérico estão dentro do intervalo normal de referência antes de Mimpara ser iniciado (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Carcinoma da paratiroide e hiperparatiroidismo primário

##### *Adultos e idosos (> 65 anos)*

A dose inicial de Mimpara recomendada para adultos é de 30 mg duas vezes por dia. A dose de Mimpara deve ser ajustada a cada 2 a 4 semanas através de doses sequenciais de 30 mg duas vezes por dia, 60 mg duas vezes por dia, 90 mg duas vezes por dia, e 90 mg três ou quatro vezes por dia, de acordo com o necessário para reduzir a concentração de cálcio sérico ou para atingir valores até ou abaixo do limite máximo do intervalo de referência. A dose máxima utilizada em ensaios clínicos foi de 90 mg quatro vezes por dia.

O cálcio sérico deve ser medido no prazo de 1 semana após o início do tratamento ou após o ajuste da dose de Mimpara. Uma vez estabelecida a dose de manutenção, o cálcio sérico deve ser medido a cada 2 a 3 meses. Após ajuste para a concentração máxima de Mimpara, o cálcio sérico deve ser periodicamente monitorizado; se não forem mantidas reduções no cálcio sérico clinicamente relevantes, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Mimpara (ver secção 5.1).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Mimpara em crianças para o tratamento do carcinoma da paratiroide e do hiperparatiroidismo primário não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Compromisso hepático

Não são necessárias alterações na dose inicial. Mimpara deve ser usado com cuidado em doentes com compromisso hepático moderado a grave e o tratamento deve ser cuidadosamente monitorizado durante o ajuste de dose e a manutenção do tratamento (ver secções 4.4 e 5.2).

## Modo de administração

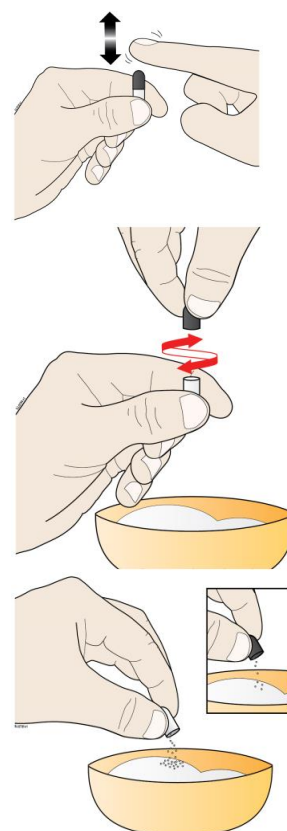
Mimpara granulado pode ser administrado oralmente ou por sonda nasogástrica ou de gastrostomia.

As cápsulas **não** devem ser deglutidas. A cápsula deve ser aberta, o seu conteúdo completo deve ser polvilhado em alimentos ou líquidos, e por fim administrado. Para evitar erros de dosagem, as cápsulas de diferentes apresentações (1; 2,5; ou 5 mg) **não** devem ser misturadas para se obter a dose necessária.

Recomenda-se que Mimpara seja administrado com alimentos ou logo após uma refeição, uma vez que os estudos demonstraram que a biodisponibilidade de cinacalcet está aumentada quando administrado com alimentos (ver secção 5.2).

### *Administração oral*

As cápsulas devem ser abertas apertando suavemente e torcendo a parte superior colorida do corpo branco da cápsula, primeiro toque suavemente na cápsula para que o conteúdo se deposite no fundo da cápsula (parte branca da cápsula). Ao abrir, recomenda-se manter a cápsula na posição vertical sobre a pequena quantidade de alimentos moles ou líquidos.



Todo o granulado deve ser polvilhado sobre uma pequena quantidade de alimentos moles (p. ex., papa de maçã ou iogurte) ou líquidos (p. ex., sumo de maçã ou fórmula infantil), e engolido. Se forem utilizadas 1 a 3 cápsulas por dia, use pelo menos 15 ml de alimentos; se forem utilizadas 4 a 6 cápsulas por dia, use pelo menos 30 ml de alimentos.

Os doentes devem beber líquidos após a administração oral para garantir que toda a mistura é engolida.

Não é recomendado misturar o granulado em água para uso oral, uma vez que pode ter um sabor amargo.

O granulado misturado com alimentos moles ou líquidos deve ser administrado imediatamente.

### *Administração por sonda nasogástrica ou de gastrostomia*

- Para os doentes com sondas nasogástricas ou tubos de gastrostomia, o granulado pode ser administrado com uma pequena quantidade de água (pelo menos 5 ml), usando sondas de PVC. Lavar a sonda com um volume adequado ao tubo enteral utilizado. O granulado não é compatível com sondas de poliuretano e silicone.

Mimpara também está disponível em comprimidos. As crianças que necessitem de doses de 30 mg ou superior e que são capazes de deglutir comprimidos, devem receber as doses adequadas de Mimpara em comprimidos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipocalcemia (ver secções 4.2 e 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Cálcio sérico

Foram notificados acontecimentos que colocaram a vida em risco e acontecimentos fatais associados a hipocalcemia em doentes adultos e pediátricos tratados com Mimpara. As manifestações de hipocalcemia podem incluir parestesias, mialgias, câibras, tetania e convulsões. Diminuições do cálcio sérico poderão também prolongar o intervalo QT, resultando potencialmente em arritmia ventricular secundária à hipocalcemia. Têm sido notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular em doentes tratados com cinacalcet (ver secção 4.8). Aconselha-se precaução em doentes com outros fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT, tais como doentes com síndrome de QT longo congénita conhecida ou doentes tratados com medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT.

Uma vez que cinacalcet baixa o cálcio sérico, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente para a ocorrência de hipocalcemia (ver secção 4.2). O cálcio sérico deve ser medido 1 semana após o início do tratamento ou do ajuste da dose de Mimpara.

#### *Adultos*

O tratamento com Mimpara não deve ser iniciado em doentes com cálcio sérico (corrigido para a albumina) abaixo do limite mínimo do intervalo de referência.

Nos doentes com IRC em diálise aos quais foi administrado Mimpara, aproximadamente 30% dos doentes tiveram pelo menos um valor sérico de cálcio inferior a 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *População pediátrica*

Mimpara só deve ser iniciado para o tratamento do HPT secundário em crianças com insuficiência renal crónica em fase terminal em diálise com  $\geq 3$  anos de idade, nas quais o HPT secundário não está adequadamente controlado com o tratamento padrão e quando o cálcio sérico está no limite máximo, ou acima, do intervalo de referência para a idade especificada.

Os valores séricos de cálcio e a adesão do doente ao tratamento com cinacalcet devem ser monitorizados atentamente (ver secção 4.2). Não inicie cinacalcet ou não aumente a dose se suspeitar de não adesão à terapêutica.

Antes de iniciar e durante o tratamento com cinacalcet considere os riscos e os benefícios do tratamento e a capacidade do doente de cumprir com as recomendações de monitorização e gestão do risco de hipocalcemia.

Informe os doentes pediátricos e/ou os seus prestadores de cuidados de saúde sobre os sintomas de hipocalcemia e sobre a importância da adesão às instruções sobre a monitorização do cálcio sérico, posologia e modo de administração.

#### *Doentes com IRC não em diálise*

Cinacalcet não está indicado em doentes com IRC não em diálise. Estudos de investigação demonstraram que doentes adultos com IRC não em diálise, tratados com cinacalcet, têm um risco aumentado de hipocalcemia (valores séricos de cálcio  $< 8,4$  mg/dl [2,1 mmol/l]) quando comparados



com doentes com IRC tratados com cinacalcet e em diálise, o que pode ser devido a um valor de cálcio basal mais baixo e/ou à presença de função renal residual.

### Convulsões

Casos de convulsões foram notificados em doentes tratados com Mimpara (ver secção 4.8). O limiar convulsivo é diminuído por reduções significativas dos valores séricos de cálcio. Por isso, os valores séricos de cálcio devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes a receber Mimpara, particularmente em doentes com antecedentes de perturbações convulsivas.

### Hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca

Foram notificados casos de hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca, em que a relação causal com cinacalcet não pode ser completamente excluída e que poderão ser mediados pelas reduções dos valores séricos de cálcio (ver secção 4.8).

### Coadministração com outros medicamentos

Administrar Mimpara com precaução em doentes a receberem outros medicamentos conhecidos por reduzirem os valores séricos de cálcio. Monitorizar atentamente os valores séricos de cálcio (ver secção 4.5).

Aos doentes a receberem Mimpara não deve ser administrado etelcalcetido. A administração concomitante pode conduzir a hipocalcemia grave.

### Geral

O desenvolvimento de doença óssea adinâmica pode ocorrer se os valores de PTH se mantiverem cronicamente suprimidos abaixo de aproximadamente 1,5 vezes o limite máximo do intervalo de referência relativamente à determinação de iPTH. Se os valores de PTH descerem abaixo dos intervalos recomendados em doentes tratados com Mimpara, a dose de Mimpara e/ou esteróis de vitamina D deve ser reduzida ou a terapêutica interrompida.

### Valores de testosterona

Os valores de testosterona estão habitualmente abaixo do intervalo normal em doentes com insuficiência renal em fase terminal. Num estudo clínico de doentes adultos com IRC em fase terminal em diálise, os valores de testosterona livre diminuíram em média 31,3% nos doentes tratados com Mimpara e 16,3% nos doentes tratados com placebo após 6 meses de tratamento. Uma extensão sem ocultação deste estudo demonstrou que ao longo de 3 anos não foram detetadas novas reduções dos valores de concentração de testosterona livre e total em doentes tratados com Mimpara. A significância clínica destas reduções na testosterona sérica é desconhecida.

### Compromisso hepático

Dada a possibilidade dos valores plasmáticos de cinacalcet serem 2 a 4 vezes superiores nos doentes com alterações hepáticas moderadas a graves (classificação Child-Pugh), Mimpara deve ser usado com cuidado nestes doentes, devendo o tratamento ser cuidadosamente monitorizado (ver secções 4.2 e 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Medicamentos que reduzem o cálcio sérico

A administração concomitante de Mimpara e outros medicamentos conhecidos por reduzirem os valores séricos de cálcio pode aumentar o risco de hipocalcemia (ver secção 4.4). Não deve ser administrado etelcalcetido a doentes em tratamento com Mimpara (ver secção 4.4).

### Efeito de outros medicamentos no cinacalcet

Cinacalcet é metabolizado em parte pela enzima CYP3A4. A administração concomitante de 200 mg de cetoconazol duas vezes ao dia, um potente inibidor da CYP3A4, causou um aumento aproximado de 2 vezes nos valores do cinacalcet. Pode ser necessário um ajuste da dose de Mimpara se um doente a receber Mimpara iniciar ou suspender o tratamento com um potente inibidor (p. ex., cetoconazol, itraconazol, telitromicina, voriconazol, ritonavir) ou indutor (p. ex., rifampicina) desta enzima.

Dados *in vitro* indicam que o cinacalcet é em parte metabolizado pela CYP1A2. Fumar induz a CYP1A2; a depuração de cinacalcet observada foi 36-38% superior em fumadores quando comparada com não fumadores. O efeito de inibidores da CYP1A2 (p. ex., fluvoxamina, ciprofloxacina) nos valores plasmáticos do cinacalcet não está estudado. O ajuste de dose pode ser necessário num doente que inicia ou para de fumar ou se inicia ou interrompe um tratamento concomitante com potentes inibidores da CYP1A2.

#### *Carbonato de cálcio*

A administração concomitante de carbonato de cálcio (1.500 mg em dose única) não alterou a farmacocinética de cinacalcet.

#### *Sevelamer*

A administração concomitante de sevelamer (2.400 mg três vezes ao dia) não alterou a farmacocinética de cinacalcet.

#### *Pantoprazol*

A administração concomitante do pantoprazol (80 mg uma vez ao dia) não alterou a farmacocinética de cinacalcet.

### Efeito de cinacalcet noutros medicamentos

Medicamentos metabolizados pela enzima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet é um potente inibidor da CYP2D6. Podem ser necessários ajustes de doses de medicamentos concomitantes quando Mimpara é administrado com medicamentos com janela terapêutica estreita, ajustados individualmente, que são predominantemente metabolizados pela CYP2D6 (p. ex., flecainida, propafenona, metoprolol, desipramina, nortriptilina, clomipramina).

*Desipramina:* A administração concomitante de 90 mg de cinacalcet uma vez ao dia com 50 mg de desipramina, um antidepressivo tricíclico metabolizado primariamente pela CYP2D6, aumenta significativamente a exposição da desipramina em 3,6 vezes (IC 90% 3,0; 4,4) nos metabolizadores extensivos da CYP2D6.

*Dextrometorfano:* Doses múltiplas de 50 mg de cinacalcet aumentaram a AUC de 30 mg de dextrometorfano (metabolizado primariamente pela CYP2D6) em 11 vezes nos metabolizadores extensivos da CYP2D6.

*Varfarina:* Doses orais múltiplas de cinacalcet não afetaram a farmacocinética ou farmacodinâmica (medida pelo tempo de protrombina e pelo fator de coagulação VII) da varfarina.

A ausência de efeito de cinacalcet na farmacocinética da varfarina R e S e a ausência de autoindução em doentes com administrações múltiplas indicam que o cinacalcet não é indutor da CYP3A4, CYP1A2 ou CYP2C9 em seres humanos.

*Midazolam:* a coadministração por via oral de cinacalcet (90 mg) e midazolam (2 mg), um substrato da CYP3A4 e da CYP3A5, não alterou a farmacocinética do midazolam. Estes dados sugerem que cinacalcet não deve alterar a farmacocinética das classes de medicamentos metabolizados pelas CYP3A4 e CYP3A5, entre os quais alguns imunossuppressores, como a ciclosporina e o tacrolímus.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não há dados clínicos sobre a utilização de cinacalcet em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos no que respeita à gravidez, parto, ou ao desenvolvimento pós-natal. Não foi observada toxicidade no desenvolvimento embrionário/fetal em estudos com ratos fêmeas e coelhas gestantes com exceção da diminuição do peso corporal fetal em ratos com doses associadas a toxicidades maternas (ver secção 5.3). Mimpara só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o potencial risco para o feto.

### Amamentação

É desconhecido se cinacalcet é excretado no leite humano. Cinacalcet é excretado no leite de ratos fêmeas que amamentam com uma elevada taxa leite/plasma. Após uma avaliação cuidadosa do benefício/risco, deve ser tomada uma decisão para suspender a amamentação ou o tratamento com Mimpara.

### Fertilidade

Não existem dados clínicos relacionados com os efeitos do cinacalcet na fertilidade. Em estudos com animais não houve qualquer efeito na fertilidade.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Mimpara sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser consideráveis, dado terem sido notificadas tonturas e convulsões em doentes a tomar este medicamento (ver secção 4.4).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

#### *Hiperparatiroidismo secundário, carcinoma da paratiroide e hiperparatiroidismo primário*

Com base em dados disponíveis de doentes que receberam cinacalcet em estudos controlados com placebo e estudos de braço único, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas e vômitos. Na maioria dos doentes, as náuseas e vômitos foram de gravidade ligeira a moderada e de natureza passageira. A interrupção da terapêutica como resultado dos efeitos indesejáveis foi principalmente devido a náuseas e vômitos.

### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas, consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento com cinacalcet em estudos controlados por placebo e estudos de braço único, baseadas na evidência de causalidade, estão listadas abaixo e utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

A incidência de reações adversas em estudos clínicos controlados e na experiência pós-comercialização são:

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Frequência</b> | <b>Reações adversas</b>   |
|---|-------------------|---|
| Doenças do sistema imunitário                                       | Frequentes*       | Reações de hipersensibilidade   |
| Doenças do metabolismo e da nutrição                                | Frequentes        | Anorexia<br>Diminuição do apetite   |
| Doenças do sistema nervoso  | Frequentes        | Convulsões <sup>†</sup><br>Tonturas<br>Parestesia<br>Cefaleia   |
| Cardiopatias  | Desconhecido*     | Agravamento da insuficiência cardíaca <sup>†</sup><br>Prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia <sup>†</sup> |
| Vasculopatias   | Frequentes        | Hipotensão  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                    | Frequentes        | Infeções respiratórias superiores<br>Dispneia<br>Tosse  |
| Doenças gastrointestinais   | Muito frequentes  | Náuseas<br>Vômitos  |
|   | Frequentes        | Dispepsia<br>Diarreia<br>Dor abdominal<br>Dor abdominal superior<br>Obstipação  |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                          | Frequentes        | Erupção cutânea   |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos               | Frequentes        | Mialgia<br>Espasmos musculares<br>Dorsalgia   |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração          | Frequentes        | Astenia   |
| Exames complementares de diagnóstico                                | Frequentes        | Hipocalcemia <sup>†</sup><br>Hipercalcemia<br>Redução dos níveis de testosterona <sup>†</sup>   |

<sup>†</sup>ver secção 4.4

\*ver secção “Descrição das reações adversas selecionadas”

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Reações de hipersensibilidade*

Durante a utilização de Mimpara no período pós-comercialização, foram identificadas reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e urticária. As frequências individuais, incluindo angioedema e urticária não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis.

##### *Hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca*

Durante a monitorização da segurança no período pós-comercialização, foram notificados casos idiossincráticos de hipotensão e/ou agravamento da insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca, tratados com cinacalcet, cujas frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis.

### *Prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia*

Durante a utilização de Mimpara no período pós-comercialização, foram identificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia, cujas frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis (ver secção 4.4).

### População pediátrica

A segurança de Mimpara para o tratamento do HPT secundário em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em fase terminal em diálise foi avaliada em dois estudos aleatorizados, controlados e de braço único (ver secção 5.1). De entre todos os doentes pediátricos expostos a cinacalcet em ensaios clínicos, um total de 19 doentes (24,1%; 64,5 por 100 doente/anos), tiveram pelo menos um evento adverso de hipocalcemia. Foi notificado um caso fatal de um doente com hipocalcemia grave a participar num ensaio clínico pediátrico (ver secção 4.4).

Mimpara só deve ser utilizado em doentes pediátricos se o potencial benefício justificar o potencial risco.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Doses ajustadas até 300 mg uma vez por dia foram administradas a doentes adultos em diálise, sem acontecimentos adversos. Num estudo clínico uma única dose diária de 3,9 mg/kg foi prescrita a um doente pediátrico em diálise com subsequente dor de estômago ligeira, náuseas e vômitos.

A sobredosagem de Mimpara pode conduzir a hipocalcemia. No caso de sobredosagem, devem ser monitorizados os sinais e sintomas de hipocalcemia nos doentes, e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Uma vez que cinacalcet se liga fortemente às proteínas, a hemodiálise não é um tratamento eficaz para a sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Homeostase do cálcio, agentes antiparatiroide. Código ATC: H05BX01

### Mecanismo de ação

O recetor sensível ao cálcio na superfície celular da glândula paratiroide é o regulador mais importante da secreção de PTH. Cinacalcet é um agente calcimimético que baixa diretamente os valores de PTH por aumentar a sensibilidade do recetor ao cálcio extracelular. A redução da PTH está associada a uma diminuição concomitante dos valores séricos de cálcio.

As reduções dos valores de PTH correlacionam-se com as concentrações de cinacalcet.

Após ser atingido o estado estacionário, as concentrações séricas de cálcio mantêm-se constantes ao longo do intervalo entre administrações.

## Hiperparatiroidismo secundário

### *Adultos*

Foram conduzidos três ensaios clínicos, controlados com placebo, em dupla ocultação, com duração de 6 meses, em doentes com IRC em fase terminal com HPT secundário não controlado, em diálise (n = 1.136). As características demográficas e basais foram representativas da população de doentes em diálise com HTP secundário. As concentrações de iPTH basais médias nos 3 estudos foram 733 e 683 pg/ml (77,8 e 72,4 pmol/l) para os grupos de cinacalcet e placebo, respetivamente. 66% dos doentes estavam a receber esteróis de vitamina D no início do estudo, e > 90% estavam a receber captadores de fósforo. Foram observadas reduções significativas na iPTH, no produto cálcio-fósforo séricos (Ca x P), no cálcio e no fósforo, nos doentes tratados com cinacalcet comparados com os doentes tratados com placebo, a receberem tratamento padrão (SOC), e os resultados foram consistentes nos 3 estudos. Em cada um dos estudos, a variável primária de eficácia (proporção de doentes com uma iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) foi alcançada por 41%, 46% e 35% dos doentes que receberam cinacalcet, comparados com 4%, 7% e 6% dos doentes que receberam placebo. Aproximadamente 60% dos doentes tratados com cinacalcet atingiram uma redução ≥ 30% nos valores de iPTH e este efeito foi consistente em todo o espectro de valores basais de iPTH. As reduções médias no produto Ca x P, no cálcio e no fósforo foram, respetivamente 14%, 7% e 8%.

Foram mantidas reduções na iPTH e Ca x P até aos 12 meses de tratamento. Cinacalcet diminuiu os valores de iPTH e Ca x P, do cálcio e do fósforo, independentemente dos valores basais de iPTH ou Ca x P, da modalidade de diálise (diálise peritoneal *versus* hemodiálise), da duração da diálise e do facto de terem ou não sido administrados esteróis de vitamina D.

As reduções da PTH foram associadas a reduções não significativas dos marcadores do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina óssea, N-telopéptido, remodelação óssea e fibrose óssea). Em análises *post-hoc* de dados conjuntos de ensaios clínicos com duração de 6 e 12 meses, as estimativas Kaplan-Meier de fratura óssea e paratiroidectomia foram mais baixas no grupo cinacalcet comparadas com o grupo de controlo.

Estudos de investigação em doentes com IRC e HPT secundário não submetidos a diálise, indicaram que o cinacalcet reduz os valores de PTH para valores semelhantes aos dos doentes com IRC em fase terminal e HPT secundário em diálise. No entanto, a eficácia, a segurança, a dose ótima e os objetivos de tratamento não foram estabelecidos em doentes insuficientes renais em pré-diálise. Estes estudos sugerem que os doentes com IRC não em diálise tratados com cinacalcet têm um risco acrescido para desenvolver hipocalcemia quando comparados com os doentes com IRC em fase terminal em diálise, o que se pode dever a valores basais de cálcio mais baixos e/ou à presença de função renal residual.

O EVOLVE (*EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) foi um estudo clínico aleatorizado, duplamente oculto que avaliou o cinacalcet *versus* placebo na redução do risco de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares em 3.883 doentes em diálise com HPT secundário e IRC. O estudo não atingiu o seu objetivo primário de demonstrar uma redução no risco de mortalidade por todas as causas ou eventos cardiovasculares, incluindo enfarte do miocárdio, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou evento vascular periférico (HR 0,93; IC 95%: 0,85, 1,02; p = 0,112). Após o ajuste para as características basais numa análise secundária, o HR para o objetivo primário composto foi de 0,88; IC 95%: 0,79, 0,97.

### *População pediátrica*

A eficácia e segurança de cinacalcet para o tratamento do HPT secundário em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em fase terminal em diálise foi avaliada em dois estudos aleatorizados controlados e um estudo de braço único.

O estudo 1 foi um ensaio duplamente oculto, controlado por placebo, no qual 43 doentes com idades entre os 6 e os < 18 anos foram aleatorizados para receber ou cinacalcet (n = 22) ou placebo (n = 21). O estudo consistiu em 24 semanas de titulação de dose seguido por um período de 6 semanas de avaliação de eficácia (PAE), e uma extensão de 30 semanas sem ocultação. A idade média no período basal foi 13 (faixa dos 6 aos 18) anos. A maioria dos doentes (91%) estavam a receber esteróis de

vitamina D no período basal. A concentração de iPTH basal média (DP) no período basal foi de 757,1 (440,1) pg/ml para o grupo de cinacalcet e 795,8 (537,9) pg/ml para o grupo de placebo. A concentração de cálcio sérico total corrigido médio (DP) foi de 9,9 (0,5) mg/dl para o grupo de cinacalcet e 9,9 (0,6) mg/dl para o grupo de placebo. A dose média máxima diária de cinacalcet foi de 1,0 mg/kg/dia.

A percentagem de doentes que atingiram o objetivo primário ( $\geq 30\%$  de redução desde o período basal no plasma médio de iPTH durante a PAE; semanas 25 a 30) foi de 55% no grupo de cinacalcet e de 19,0% no grupo de placebo ( $p = 0,02$ ). Os valores séricos de cálcio durante a PAE estiveram dentro dos valores normais para o grupo de tratamento com cinacalcet. Este estudo foi terminado antecipadamente devido a uma morte por hipocalcemia grave no grupo de cinacalcet (ver secção 4.8).

O estudo 2 foi um ensaio sem ocultação no qual foram aleatorizados 55 doentes com idades entre os 6 e os < 18 anos (média 13 anos) para receberem ou cinacalcet em complemento com o tratamento padrão (SOC,  $n = 27$ ), ou apenas SOC ( $n = 28$ ). A maioria dos doentes (75%) estavam a receber esteróis de vitamina D no período basal. A concentração de iPTH basal média (DP) no período basal foi de 946 (635) pg/ml para o grupo de cinacalcet + SOC e 1.228 (732) pg/ml para o grupo de SOC. A concentração de cálcio sérico total corrigido médio (DP) foi de 9,8 (0,6) mg/dl para o grupo de cinacalcet + SOC e 9,8 (0,6) mg/dl para o grupo de SOC. 25 doentes receberam pelo menos uma dose de cinacalcet e a dose média diária de cinacalcet foi de 0,55 mg/kg/dia. O estudo não atingiu o objetivo primário ( $\geq 30\%$  de redução desde o período basal no plasma médio de iPTH durante o PAE; semanas 17 a 20). A redução de  $\geq 30\%$  desde o período basal no plasma médio de iPTH durante o PAE foi de 22% dos doentes no grupo de cinacalcet + SOC e 32% nos doentes do grupo SOC.

O estudo 3 foi um ensaio de 26 semanas, sem ocultação, de braço único, para avaliar a segurança em doentes com idades entre os 8 meses a < 6 anos (média de idades de 3 anos). Os doentes tratados com medicamentos concomitantes conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT foram excluídos do estudo. O peso seco médio diário no período basal foi de 12 kg. A dose inicial de cinacalcet foi de 0,20 mg/kg. A maioria dos doentes (89%) estavam a receber esteróis de vitamina D no período basal.

Dezassete doentes receberam pelo menos uma dose de cinacalcet e 11 completaram pelo menos 12 semanas de tratamento. Nenhum teve o cálcio sérico corrigido < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) nas idades de 2-5 anos. As concentrações de iPTH desde o período basal foram reduzidas por  $\geq 30\%$  em 71% (12 de 17) dos doentes no estudo.

### Carcinoma da paratiroide e hiperparatiroidismo primário

Num estudo, 46 doentes adultos (29 com carcinoma da paratiroide e 17 com hiperparatiroidismo primário e hipercalcemia grave com falência ou contra-indicação para paratiroidectomia), receberam cinacalcet por um período de até 3 anos (média de 328 dias para os doentes com carcinoma da paratiroide e média de 347 dias para os doentes com HPT primário). Cinacalcet foi administrado em doses que variaram entre 30 mg duas vezes ao dia e 90 mg quatro vezes ao dia. O objetivo primário do estudo foi uma redução  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l) nos valores séricos de cálcio. Em doentes com carcinoma da paratiroide, o cálcio sérico médio decresceu de 14,1 mg/dl para 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l para 3,1 mmol/l), enquanto nos doentes com hiperparatiroidismo primário, o cálcio sérico médio decresceu de 12,7 mg/dl para 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l para 2,6 mmol/l). Dezoito (18) dos 29 doentes (62%) com carcinoma da paratiroide e 15 dos 17 doentes (88%) com hiperparatiroidismo primário alcançaram uma redução do cálcio sérico  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

Num estudo de 28 semanas controlado por placebo, foram incluídos 67 doentes adultos com HPT primário com critérios para paratiroidectomia com base no cálcio sérico total corrigido ( $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) mas  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l) mas que não podiam ser submetidos a paratiroidectomia. Cinacalcet foi iniciado na dose de 30 mg duas vezes ao dia e titulado para manter uma concentração de cálcio sérico total corrigido dentro dos valores normais. Uma percentagem significativamente superior de doentes tratados com cinacalcet atingiu uma concentração mediana de cálcio sérico total corrigido  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) e uma redução  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l)

relativamente à concentração mediana de base do cálcio sérico total corrigido, quando comparado com doentes tratados com placebo (75,8% *versus* 0% e 84,8% *versus* 5,9% respetivamente).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração oral de Mimpara é atingida uma concentração plasmática máxima de cinacalcet em aproximadamente 2 a 6 horas. Baseada na comparação entre estudos, a biodisponibilidade absoluta de cinacalcet em doentes em jejum, foi estimada em 20-25%. A administração de Mimpara com alimentos resulta num aumento aproximado de 50-80% na biodisponibilidade de cinacalcet. Os aumentos na concentração plasmática de cinacalcet são semelhantes independentemente do teor de gordura da refeição.

Em doses superiores a 200 mg, a absorção foi saturada provavelmente devido a uma baixa solubilidade.

### Distribuição

O volume de distribuição é elevado (aproximadamente 1.000 litros), indicando uma distribuição extensa. Cinacalcet liga-se às proteínas plasmáticas em aproximadamente 97% e distribui-se de forma mínima nos glóbulos vermelhos.

Depois da absorção, as concentrações do cinacalcet diminuem de um modo bifásico com uma semivida inicial de aproximadamente 6 horas e uma semivida final de 30 a 40 horas. Os níveis de estado estacionário do fármaco são alcançados no prazo de 7 dias com uma acumulação mínima. A farmacocinética de cinacalcet não se altera ao longo do tempo.

### Biotransformação

Cinacalcet é metabolizado por várias enzimas, predominantemente pelas CYP3A4 e CYP1A2 (a contribuição da CYP1A2 não foi clinicamente caracterizada). Os metabolitos circulantes mais importantes são inativos.

Baseado em dados *in vitro*, cinacalcet é um forte inibidor da CYP2D6, mas não é um inibidor de outras enzimas CYP em concentrações alcançadas clinicamente, incluindo as CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e a CYP3A4 nem um indutor das CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

### Eliminação

Depois da administração de uma dose radiomarcada de 75 mg a um voluntário saudável, cinacalcet foi rápida e extensamente metabolizado por oxidação e seguidamente por conjugação. A excreção renal de metabolitos foi a via prevalente de eliminação de radioatividade. Aproximadamente 80% da dose foi recuperada na urina e 15% nas fezes.

### Linearidade/não linearidade

A AUC e a  $C_{\text{máx}}$  de cinacalcet aumentam de forma aproximadamente linear dentro da variação de dose de 30 a 180 mg uma vez por dia.

### Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Logo após a toma, a PTH começa a diminuir até atingir o nadir aproximadamente 2 a 6 horas depois, correspondendo à  $C_{\text{máx}}$  de cinacalcet. Subsequentemente, à medida que os níveis de cinacalcet começam a diminuir, os valores da PTH aumentam até 12 horas após a toma. Depois a supressão da PTH permanece aproximadamente constante até ao fim do intervalo da toma diária. Em ensaios clínicos com Mimpara, os valores da PTH foram avaliados no final do intervalo entre as tomas.



*Idosos:* Não existem diferenças clinicamente relevantes devidas à idade na farmacocinética de cinacalcet.

*Compromisso renal:* O perfil farmacocinético de cinacalcet em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada e grave, e nos que estão submetidos a hemodiálise ou diálise peritoneal é comparável ao perfil de voluntários saudáveis.

*Compromisso hepático:* O compromisso hepático ligeiro não afetou de forma notável a farmacocinética de cinacalcet. Comparada com indivíduos com função hepática normal, a AUC média de cinacalcet foi aproximadamente 2 vezes mais elevada em indivíduos com insuficiência moderada e aproximadamente 4 vezes superior em indivíduos com compromisso grave. A semivida média de cinacalcet é prolongada em 33% e 70% em doentes com compromisso hepático moderado e grave, respetivamente. A ligação de cinacalcet às proteínas não é afetada pelo compromisso hepático. Dado que as doses são ajustadas para cada indivíduo baseando-se em parâmetros de segurança e de eficácia, não é necessário qualquer ajuste de dose em indivíduos com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.4).

*Género:* A depuração de cinacalcet pode ser mais baixa nas mulheres do que nos homens. Uma vez que as doses são ajustadas para cada doente, não são necessários ajustes de dose adicionais baseados no género do doente.

*População pediátrica:* A farmacocinética de cinacalcet foi estudada em doentes pediátricos com idades dos 3 aos 17 anos de idade com IRC em fase terminal, em diálise. Após uma dose oral única e múltipla diária de cinacalcet as concentrações plasmáticas de cinacalcet (valores de  $C_{máx}$  e AUC após normalização por dose e peso) foram semelhantes às observadas em doentes adultos.

Foi efetuada uma análise farmacocinética populacional para avaliar os efeitos das características demográficas. Esta análise não mostrou qualquer impacto significativo da idade, género, raça, área de superfície corporal e peso na farmacocinética de cinacalcet.

*Fumadores:* A depuração de cinacalcet é mais elevada em fumadores do que em não fumadores, provavelmente devido ao metabolismo mediado de indução da CYP1A2. Se um doente parar ou começar a fumar, os valores plasmáticos de cinacalcet podem alterar-se e o ajuste de dose poderá ser necessário.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O cinacalcet não foi teratogénico em coelhos quando dado numa dose de 0,4 vezes, com base na AUC, da dose máxima humana para HPT secundária (180 mg por dia). A dose não teratogénica em ratos foi 4,4 vezes, com base na AUC, a dose máxima humana para HPT secundário. Não se observaram quaisquer efeitos na fertilidade de machos e fêmeas em exposições até 4 vezes a dose humana de 180 mg/dia (as margens de segurança na pequena população de doentes à qual foi administrada a dose clínica máxima de 360 mg diários seria aproximadamente metade daquelas referidas anteriormente).

Em ratos fêmeas em estado de gestação, observaram-se, com a dose máxima, ligeiras descidas de peso corporal e de consumo de comida. Foram observados pesos fetais reduzidos em ratos com doses com as quais os progenitores apresentavam uma hipocalcemia grave. Foi demonstrado que cinacalcet atravessa a barreira placentária em coelhos.

Cinacalcet não mostrou qualquer potencial genotóxico ou carcinogénico. As margens de segurança dos estudos toxicológicos são pequenas devido à hipocalcemia limitadora da dose observada em modelos animais. Em estudos de carcinogénese e de toxicologia com repetição de dose em roedores, verificaram-se cataratas e opacidade do cristalino, mas estas não se verificaram em cães, ou macacos, nem em ensaios clínicos em que a formação de cataratas foi monitorizada. Sabe-se que as cataratas se verificam em roedores, como resultado da hipocalcemia.

Em estudos *in vitro*, os valores de IC<sub>50</sub> para o transportador de serotonina e canais de K<sub>ATP</sub> demonstraram ser, respetivamente, 7 e 12 vezes superiores, ao valor de EC<sub>50</sub> para o recetor sensível ao cálcio, obtido nas mesmas condições experimentais. A relevância clínica não é conhecida, no entanto, não pode ser totalmente excluído o potencial do cinacalcet atuar nestes alvos secundários.

Em estudos toxicológicos em cães em idade jovem foram observados, tremores secundários à diminuição do cálcio sérico, emese, diminuição da massa corporal e aumento da massa corporal, diminuição do número de eritrócitos, ligeiras diminuições nos parâmetros de densitometria óssea, alargamento reversível das placas de crescimento dos ossos longos, e alterações histológicas dos tecidos linfóides (restrito à cavidade torácica e atribuído a emese crónica). Todos estes efeitos foram observados numa exposição sistémica, com base na AUC, e equivalentes aproximadamente à exposição em doentes na dose máxima para o HPT secundário.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Granulado

Amido pré-gelificado (milho)  
Celulose microcristalina  
Povidona  
Crospovidona  
Sílica, tipo dental

#### Cápsula

Tinta de impressão: óxido de ferro preto, goma-laca, propileno glicol

#### *Mimpara 1 mg granulado em cápsulas para abrir*

Gelatina  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Carmim de índigo (E132)  
Dióxido de titânio (E171)

#### *Mimpara 2,5 mg granulado em cápsulas para abrir*

Gelatina  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Dióxido de titânio (E171)

#### *Mimpara 5 mg granulado em cápsulas para abrir*

Gelatina  
Carmim de índigo (E132)  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

O granulado é fornecido em cápsulas para abrir. Ver secção 6.1.

As cápsulas são fornecidas num frasco de PEAD com uma tampa de polipropileno com selo hermético resistente à abertura por crianças, acondicionado dentro de uma caixa. Cada frasco contém 30 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/013 – 1 mg granulado em cápsulas para abrir  
EU/1/04/292/014 – 2,5 mg granulado em cápsulas para abrir  
EU/1/04/292/015 – 5 mg granulado em cápsulas para abrir

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 de outubro de 2004  
Data da última renovação: 23 de setembro de 2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DO BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 30 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 30 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
84 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/001 – embalagem de 14 comprimidos  
EU/1/04/292/002 – embalagem de 28 comprimidos  
EU/1/04/292/003 – embalagem de 84 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 30 mg comprimido

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 30 mg comprimido  
cinacalcet

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 30 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 30 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Um frasco com 30 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 30 mg comprimido

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 30 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 30 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DO BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 60 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 60 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
84 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/005 – embalagem de 14 comprimidos  
EU/1/04/292/006 – embalagem de 28 comprimidos  
EU/1/04/292/007 – embalagem de 84 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 60 mg comprimido

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 60 mg comprimido  
cinacalcet

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 60 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 60 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Um frasco com 30 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 60 mg comprimido

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 60 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 60 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DO BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 90 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 90 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
84 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/009 – embalagem de 14 comprimidos  
EU/1/04/292/010 – embalagem de 28 comprimidos  
EU/1/04/292/011 – embalagem de 84 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 90 mg comprimido

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 90 mg comprimido  
cinacalcet

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 90 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 90 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Um frasco com 30 comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 90 mg comprimido

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 90 mg comprimidos revestidos por película  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 90 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 1 mg granulado em cápsulas para abrir  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 1 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em cápsulas para abrir  
30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não engolir a cápsula. Abrir e espalhar o conteúdo sobre os alimentos. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/013

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 1 mg granulado em cápsulas para abrir  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 1 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em cápsulas para abrir  
30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não engolir a cápsula. Abrir e espalhar o conteúdo sobre os alimentos. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/013

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 2,5 mg granulado em cápsulas para abrir  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 2,5 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em cápsulas para abrir  
30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não engolir a cápsula. Abrir e espalhar o conteúdo sobre os alimentos. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/014

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 2,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 2,5 mg granulado em cápsulas para abrir  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 2,5 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em cápsulas para abrir  
30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não engolir a cápsula. Abrir e espalhar o conteúdo sobre os alimentos. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/014

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 5 mg granulado em cápsulas para abrir  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 5 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em cápsulas para abrir  
30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não engolir a cápsula. Abrir e espalhar o conteúdo sobre os alimentos. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/015

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mimpara 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mimpara 5 mg granulado em cápsulas para abrir  
cinacalcet

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 5 mg de cinacalcet (como cloridrato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em cápsulas para abrir  
30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não engolir a cápsula. Abrir e espalhar o conteúdo sobre os alimentos. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/292/015

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Mimpara 30 mg comprimidos revestidos por película**  
**Mimpara 60 mg comprimidos revestidos por película**  
**Mimpara 90 mg comprimidos revestidos por película**  
cinacalcet

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Mimpara e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Mimpara
3. Como tomar Mimpara
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Mimpara
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Mimpara e para que é utilizado**

Mimpara atua controlando os níveis de hormona paratiroideia (PTH), cálcio e fósforo no seu organismo. Destina-se ao tratamento de doenças causadas por órgãos chamados de glândulas paratiroides. As paratiroides são quatro glândulas pequenas situadas no pescoço, junto da glândula tiroide, que produzem a hormona paratiroideia (PTH).

Mimpara é utilizado em adultos:

- para tratar o hiperparatiroidismo secundário em doentes adultos com insuficiência renal grave que necessitam de diálise para limpar o seu sangue de produtos resultantes do metabolismo.
- para reduzir valores elevados de cálcio no sangue (hipercalcemia) em doentes adultos com cancro da paratiroide.
- para reduzir valores elevados de cálcio no sangue (hipercalcemia) em doentes adultos com hiperparatiroidismo primário quando a remoção não é possível.

Mimpara é utilizado em crianças dos 3 anos a menos de 18 anos de idade:

- para tratar o hiperparatiroidismo secundário em doentes com insuficiência renal grave que necessitam de diálise para limpar o seu sangue de produtos resultantes do metabolismo, cuja condição não pode ser controlada com outros tratamentos.

No hiperparatiroidismo primário e secundário a hormona paratiroideia é produzida em excesso pelas glândulas paratiroideias. “Primário” significa que o hiperparatiroidismo não é causado por qualquer outra condição e “secundário” significa que o hiperparatiroidismo é provocado por outra condição, por exemplo, doença renal. Tanto o hiperparatiroidismo primário como o secundário podem levar à perda de cálcio nos ossos, que poderá originar dores e fraturas ósseas, problemas sanguíneos e dos vasos sanguíneos, pedra no rim, doença mental e coma.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Mimpara

**Não tome Mimpara** se tem alergia a cinacalcet ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Não tome Mimpara** se tem os valores baixos de cálcio no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus valores de cálcio no sangue.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Mimpara.

Antes de iniciar o tratamento com Mimpara, comunique ao seu médico se tem ou alguma vez teve:

- **convulsões** (ataques ou convulsões). O risco de ter convulsões é maior se já tiver tido anteriormente;
- **problemas de fígado;**
- **insuficiência cardíaca.**

Mimpara reduz os valores de cálcio. Foram notificados acontecimentos que colocaram a vida em risco e acontecimentos fatais associados a baixos valores de cálcio (hipocalcemia) em doentes tratados com Mimpara.

Informe, por favor, o seu médico caso sinta algum dos seguintes sintomas, que podem estar associados a baixos valores de cálcio: espasmos, contrações musculares ou câibras nos seus músculos, ou dormência ou formigamento nos dedos das mãos, nos dedos dos pés ou à volta da boca ou convulsões, confusão ou perda de consciência enquanto estiver a ser tratado com Mimpara.

Valores baixos de cálcio podem ter um efeito no seu ritmo cardíaco. Informe o seu médico caso sinta um batimento cardíaco anormalmente rápido ou acelerado, se tem problemas de ritmo cardíaco, ou se se toma medicamentos conhecidos por causar problemas no ritmo cardíaco, enquanto estiver a tomar Mimpara.

Para informações adicionais consulte a secção 4.

Durante o tratamento com Mimpara, comunique ao seu médico:

- se começar ou parar de fumar, uma vez que este facto pode afetar o modo como Mimpara atua.

### Crianças e adolescentes

Crianças com menos de 18 anos com cancro da paratiroide ou hiperparatiroidismo primário não devem tomar Mimpara.

Se está a ser tratado para o hiperparatiroidismo secundário, o seu médico deverá monitorizar os seus valores de cálcio antes de iniciar Mimpara e durante o tratamento com Mimpara. Deve informar o seu médico se sentir algum dos sintomas associados a valores de cálcio baixos, tal como descrito acima.

É importante que tome a dose de Mimpara tal como foi indicado pelo seu médico.

### Outros medicamentos e Mimpara

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em particular etelcalcetido ou quaisquer outros medicamentos que diminuem os valores de cálcio no sangue.

Não deve tomar Mimpara e etelcalcetido em simultâneo.

Comunique ao seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos.

Medicamentos como estes podem afetar a forma como Mimpara atua:

- medicamentos utilizados para tratar a **pele e infecções fúngicas** (cetoconazol, itraconazol e voriconazol);
- medicamentos utilizados para tratar **infecções bacterianas** (telitromicina, rifampicina e ciprofloxacina);
- um medicamento utilizado para tratar a infecção por **VIH** e a doença SIDA (ritonavir);
- um medicamento para tratar a **depressão** (fluvoxamina).

Mimpara pode afetar a forma de atuar de medicamentos como os seguintes:

- medicamentos utilizados para tratar a **depressão** (amitriptilina, desipramina, nortriptilina e clomipramina);
- medicamentos utilizados para aliviar a **tosse** (dextrometorfano);
- medicamentos utilizados para tratar **arritmias** (flecainida e propafenona);
- medicamentos utilizados para tratar a **hipertensão arterial** (metoprolol).

### **Mimpara com alimentos e bebidas**

Mimpara deve ser tomado com alimento ou logo após as refeições.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Mimpara não foi testado em mulheres grávidas. Em caso de gravidez, o seu médico pode optar pela modificação da sua terapêutica, já que Mimpara poderá lesar o bebé antes de nascer.

Desconhece-se se Mimpara é excretado no leite materno. O seu médico irá discutir consigo a hipótese de interromper a amamentação ou o tratamento com Mimpara.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tonturas e convulsões foram notificadas por doentes a tomar Mimpara. Se sofrer algum destes efeitos secundários não deve conduzir ou utilizar máquinas.

### **Mimpara contém lactose**

Se lhe foi comunicado pelo seu médico que tem uma intolerância a algum açúcar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Mimpara**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico dir-lhe-á a quantidade de Mimpara que deverá tomar.

Mimpara deve ser tomado oralmente, com alimento ou logo após as refeições. Os comprimidos devem ser tomados inteiros e não devem ser divididos.

Mimpara está também disponível em granulado em cápsulas para abrir. As crianças que necessitarem de doses inferiores a 30 mg, ou que são incapazes de engolir os comprimidos devem receber Mimpara em granulado.

O seu médico irá pedir análises de sangue regulares durante o tratamento para monitorizar o seu progresso e ajustará a dose se necessário.

*Se está a ser tratado para hiperparatiroidismo secundário*

A dose inicial habitual de Mimpara em adultos é 30 mg (um comprimido) uma vez por dia.

A dose inicial habitual de Mimpara para crianças com 3 anos ou menos de 18 anos de idade não é superior a uma dose diária de 0,20 mg/kg de peso corporal.

*Se está a ser tratado para carcinoma das paratiroides ou hiperparatiroidismo primário*

A dose inicial habitual de Mimpara em adultos é 30 mg (um comprimido) duas vezes por dia.

#### **Se tomar mais Mimpara do que deveria**

Se tomar uma dose excessiva de Mimpara deve contactar de imediato o seu médico. Possíveis sinais de sobredosagem incluem dormência ou formigueiro à volta da boca, dores musculares ou câibras e convulsões.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Mimpara**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se esqueceu uma dose de Mimpara deve tomar a dose seguinte como normalmente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Por favor informe o seu médico imediatamente:**

- Se começar a sentir dormência ou formigueiro à volta da boca, dores musculares ou câibras e convulsões. Estes sintomas poderão significar que o seu nível de cálcio está muito baixo (hipocalcemia).
- Se começar a notar inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que possa causar dificuldade a engolir ou respirar (angioedema).

##### **Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas**

- náuseas e vômitos, estes efeitos secundários são normalmente muito suaves e transitórios.

##### **Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas**

- tonturas
- sensação de formigueiro ou picadas (parestésias)
- perda ou diminuição do apetite (anorexia)
- dores musculares (mialgias)
- fraqueza (astenia)
- erupções cutâneas
- redução dos valores de testosterona
- valores elevados de potássio no sangue (hipercalcemia)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- dor de cabeça
- convulsões (ataques ou convulsões)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- infeção das vias respiratórias superiores
- dificuldade em respirar (dispneia)
- tosse
- indigestão (dispepsia)
- diarreia
- dor abdominal e dor abdominal superior
- prisão de ventre

- espasmos musculares
- dor nas costas
- valores baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia)

**Desconhecidos: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis**

- Erupção da pele com comichão (urticária)
- Inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade a engolir ou respirar (angioedema)
- Batimento cardíaco anormalmente rápido ou acelerado, que pode estar associado com valores baixos de cálcio no seu sangue (prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia).

Após tomar Mimpara, um número muito pequeno de doentes com insuficiência cardíaca agravou a sua situação e/ou baixou a tensão arterial (hipotensão).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Mimpara**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Mimpara**

- A substância ativa é o cinacalcet. Cada comprimido revestido contém 30 mg, 60 mg ou 90 mg de cinacalcet (como cloridrato).
- Os outros componentes são:
  - Amido de milho pré-gelificado
  - Celulose microcristalina
  - Povidona
  - Crospovidona
  - Estearato de magnésio
  - Sílica anidra coloidal
- Os comprimidos são revestidos com:
  - Cera de carnaúba
  - Opadry verde (contendo lactose mono-hidratada, hipromelose, dióxido de titânio (E171), triacetato de glicerol, indigotina (E132), óxido de ferro amarelo (E172))
  - Opadry transparente (contendo hipromelose, macrogol)

### **Qual o aspeto de Mimpara e conteúdo da embalagem**

Mimpara é apresentado em comprimidos verde-claros revestidos por película. De forma oval, têm gravado de um lado “30”, “60” ou “90” e, do outro lado, “AMG”.

Comprimidos de 30 mg revestidos por película, com aproximadamente 9,7 mm de comprimento e 6,0 mm de largura.

Comprimidos de 60 mg revestidos por película, com aproximadamente 12,2 mm de comprimento e 7,6 mm de largura.

Comprimidos de 90 mg revestidos por película, com aproximadamente 13,9 mm de comprimento e 8,7 mm de largura.

Mimpara está disponível em blisters de comprimidos revestidos de 30 mg, 60 mg ou 90 mg. Cada embalagem de blisters contém 14, 28 ou 84 comprimidos por caixa.

Mimpara está disponível em frascos com comprimidos revestidos de 30 mg, 60 mg ou 90 mg, dentro de uma caixa. Cada frasco contém 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Países Baixos

### **Fabricante**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

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

**Deutschland**  
AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

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

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

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

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

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

**Ireland**  
Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

**Norge**  
Amgen AB  
Tel: +47 23308000

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

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

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

**România**  
Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>



## Folheto informativo: Informação para o doente

**Mimpara 1 mg granulado em cápsulas para abrir**  
**Mimpara 2,5 mg granulado em cápsulas para abrir**  
**Mimpara 5 mg granulado em cápsulas para abrir**  
cinacalcet

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Mimpara e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Mimpara
3. Como tomar Mimpara
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Mimpara
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Mimpara e para que é utilizado**

Mimpara atua controlando os níveis de hormona paratiroideia (PTH), cálcio e fósforo no seu organismo. Destina-se ao tratamento de doenças causadas por órgãos chamados de glândulas paratiroides. As paratiroides são quatro glândulas pequenas situadas no pescoço, junto da glândula tiroide, que produzem a hormona paratiroideia (PTH).

Mimpara é utilizado em adultos:

- para tratar o hiperparatiroidismo secundário em doentes adultos com insuficiência renal grave que necessitam de diálise para limpar o seu sangue de produtos resultantes do metabolismo.
- para reduzir valores elevados de cálcio no sangue (hipercalcemia) em doentes adultos com cancro da paratiroide.
- para reduzir valores elevados de cálcio no sangue (hipercalcemia) em doentes adultos com hiperparatiroidismo primário quando a remoção não é possível.

Mimpara é utilizado em crianças dos 3 anos a menos de 18 anos de idade:

- para tratar o hiperparatiroidismo secundário em doentes com insuficiência renal grave que necessitam de diálise para limpar o seu sangue de produtos resultantes do metabolismo, cuja condição não pode ser controlada com outros tratamentos.

No hiperparatiroidismo primário e secundário a hormona paratiroideia é produzida em excesso pelas glândulas paratiroideias. “Primário” significa que o hiperparatiroidismo não é causado por qualquer outra condição e “secundário” significa que o hiperparatiroidismo é provocado por outra condição, por exemplo, doença renal. Tanto o hiperparatiroidismo primário como o secundário podem levar à perda de cálcio nos ossos, que poderá originar dores e fraturas ósseas, problemas sanguíneos e dos vasos sanguíneos, pedra no rim, doença mental e coma.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Mimpara

**Não tome Mimpara** se tem alergia a cinacalcet ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Não tome Mimpara** se tem os valores baixos de cálcio no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus valores de cálcio no sangue.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Mimpara.

Antes de iniciar o tratamento com Mimpara, comunique ao seu médico se tem ou alguma vez teve:

- **convulsões** (ataques ou convulsões). O risco de ter convulsões é maior se já tiver tido anteriormente;
- **problemas de fígado;**
- **insuficiência cardíaca.**

Mimpara reduz os valores de cálcio. Foram notificados acontecimentos que colocaram a vida em risco e acontecimentos fatais associados a baixos valores de cálcio (hipocalcemia) em doentes tratados com Mimpara.

Informe, por favor, o seu médico caso sinta algum dos seguintes sintomas, que podem estar associados a baixos valores de cálcio: espasmos, contrações musculares ou câibras nos seus músculos, ou dormência ou formigamento nos dedos das mãos, nos dedos dos pés ou à volta da boca ou convulsões, confusão ou perda de consciência enquanto estiver a ser tratado com Mimpara.

Valores baixos de cálcio podem ter um efeito no seu ritmo cardíaco. Informe o seu médico caso sinta um batimento cardíaco anormalmente rápido ou acelerado, se tem problemas de ritmo cardíaco, ou se se toma medicamentos conhecidos por causar problemas no ritmo cardíaco, enquanto estiver a tomar Mimpara.

Para informações adicionais consulte a secção 4.

Durante o tratamento com Mimpara, comunique ao seu médico:

- se começar ou parar de fumar, uma vez que este facto pode afetar o modo como Mimpara atua.

### Crianças e adolescentes

Crianças com menos de 18 anos com cancro da paratiroide ou hiperparatiroidismo primário não devem tomar Mimpara.

Se está a ser tratado para o hiperparatiroidismo secundário, o seu médico deverá monitorizar os seus valores de cálcio antes de iniciar Mimpara e durante o tratamento com Mimpara. Deve informar o seu médico se sentir algum dos sintomas associados a valores de cálcio baixos, tal como descrito acima.

É importante que tome a dose de Mimpara tal como foi indicado pelo seu médico.

### Outros medicamentos e Mimpara

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em particular etelcalcetido ou quaisquer outros medicamentos que diminuem os valores de cálcio no sangue.

Não deve tomar Mimpara e etelcalcetido em simultâneo.

Comunique ao seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos.

Medicamentos como estes podem afetar a forma como Mimpara atua:

- medicamentos utilizados para tratar a **pele e infecções fúngicas** (cetoconazol, itraconazol e voriconazol);
- medicamentos utilizados para tratar **infecções bacterianas** (telitromicina, rifampicina e ciprofloxacina);
- um medicamento utilizado para tratar a infecção por **VIH** e a doença SIDA (ritonavir);
- um medicamento para tratar a **depressão** (fluvoxamina).

Mimpara pode afetar a forma de atuar de medicamentos como os seguintes:

- medicamentos utilizados para tratar a **depressão** (amitriptilina, desipramina, nortriptilina e clomipramina);
- medicamentos utilizados para aliviar a **tosse** (dextrometorfano);
- medicamentos utilizados para tratar **arritmias** (flecainida e propafenona);
- medicamentos utilizados para tratar a **hipertensão arterial** (metoprolol).

### **Mimpara com alimentos e bebidas**

Mimpara deve ser tomado com alimento ou logo após as refeições.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Mimpara não foi testado em mulheres grávidas. Em caso de gravidez, o seu médico pode optar pela modificação da sua terapêutica, já que Mimpara poderá lesar o bebé antes de nascer.

Desconhece-se se Mimpara é excretado no leite materno. O seu médico irá discutir consigo a hipótese de interromper a amamentação ou o tratamento com Mimpara.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tonturas e convulsões foram notificadas por doentes a tomar Mimpara. Se sofrer algum destes efeitos secundários não deve conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como tomar Mimpara**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico dir-lhe-á a quantidade de Mimpara que deverá tomar.

Não engula a cápsula inteira. Deve abrir as cápsulas e administrar o conteúdo total do granulado. Para instruções sobre como utilizar Mimpara granulado, leia a secção no final deste folheto.

As diferentes apresentações de granulado não devem ser misturadas, por forma a evitar erros de dosagem.

O granulado deve ser tomado oralmente, com alimento ou logo após as refeições.

Mimpara está também disponível em comprimidos. As crianças que necessitem de doses de 30 mg ou superiores e que são capazes de engolir comprimidos podem receber Mimpara em comprimidos.

O seu médico irá pedir análises de sangue regulares durante o tratamento para monitorizar o seu progresso e ajustará a dose se necessário.

*Se está a ser tratado para hiperparatiroidismo secundário*

A dose inicial habitual de Mimpara em adultos é 30 mg (um comprimido) uma vez por dia.

A dose inicial habitual de Mimpara para crianças com 3 anos ou menos de 18 anos de idade não é superior a uma dose diária de 0,20 mg/kg de peso corporal.

*Se está a ser tratado para carcinoma das paratiroides ou hiperparatiroidismo primário*

A dose inicial habitual de Mimpara em adultos é 30 mg (um comprimido) duas vezes por dia.

#### **Se tomar mais Mimpara do que deveria**

Se tomar uma dose excessiva de Mimpara deve contactar de imediato o seu médico. Possíveis sinais de sobredosagem incluem dormência ou formigueiro à volta da boca, dores musculares ou câibras e convulsões.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Mimpara**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se esqueceu uma dose de Mimpara deve tomar a dose seguinte como normalmente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Por favor informe o seu médico imediatamente:

- Se começar a sentir dormência ou formigueiro à volta da boca, dores musculares ou câibras e convulsões. Estes sintomas poderão significar que o seu nível de cálcio está muito baixo (hipocalcemia).
- Se começar a notar inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que possa causar dificuldade a engolir ou respirar (angioedema).

#### **Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas**

- náuseas e vômitos, estes efeitos secundários são normalmente muito suaves e transitórios.

#### **Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas**

- tonturas
- sensação de formigueiro ou picadas (parestésias)
- perda ou diminuição do apetite (anorexia)
- dores musculares (mialgias)
- fraqueza (astenia)
- erupções cutâneas
- redução dos valores de testosterona
- valores elevados de potássio no sangue (hipercalcemia)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- dor de cabeça
- convulsões (ataques ou convulsões)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- infeção das vias respiratórias superiores
- dificuldade em respirar (dispneia)
- tosse
- indigestão (dispepsia)
- diarreia

- dor abdominal e dor abdominal superior
- prisão de ventre
- espasmos musculares
- dor nas costas
- valores baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia)

**Desconhecidos: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis**

- Erupção da pele com comichão (urticária)
- Inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade a engolir ou respirar (angioedema)
- Batimento cardíaco anormalmente rápido ou acelerado, que pode estar associado com valores baixos de cálcio no seu sangue (prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular secundária à hipocalcemia).

Após tomar Mimpara, um número muito pequeno de doentes com insuficiência cardíaca agravou a sua situação e/ou baixou a tensão arterial (hipotensão).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Mimpara**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Não conserve Mimpara juntamente com alimentos ou líquidos.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Mimpara**

- A substância ativa é o cinacalcet. Cada cápsula contém 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg de cinacalcet granulado (como cloridrato).
- Os outros ingredientes do granulado são:
  - Amido de milho pré-gelificado
  - Celulose microcristalina
  - Povidona
  - Crospovidona
  - Sílica, tipo dental

- O revestimento da cápsula contém:
  - Tinta de impressão: óxido de ferro preto, goma-laca, propileno glicol
  - Gelatina
  - Óxido de ferro amarelo (E172) (cápsulas de 1 mg e de 2,5 mg)
  - Carmim de índigo (E132) (cápsulas de 1 mg e de 5 mg)
  - Dióxido de titânio (E171) (cápsulas de 1 mg, 2,5 mg e de 5 mg)

### **Qual o aspeto de Mimpara e conteúdo da embalagem**

Os grânulos de Mimpara são brancos a esbranquiçados e apresentam-se em cápsulas para abrir. As cápsulas têm uma parte branca opaca e outra parte colorida, gravada num dos lados com 1 mg (cápsula verde-escura), 2,5 mg (cápsula amarela forte) e 5 mg (cápsula azul), e gravada no outro lado com “AMG”.

Mimpara está disponível em frascos com cápsulas de 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg, dentro de uma caixa. Cada frasco contém 30 cápsulas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Países Baixos

### **Fabricante**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**  
AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

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

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

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

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

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

**Ireland**  
Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

**Norge**  
Amgen AB  
Tel: +47 23308000

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

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

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

**România**  
Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Instruções para tomar Mimpara em granulado.


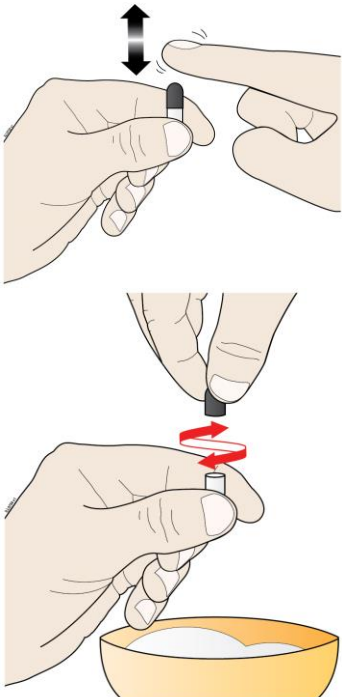
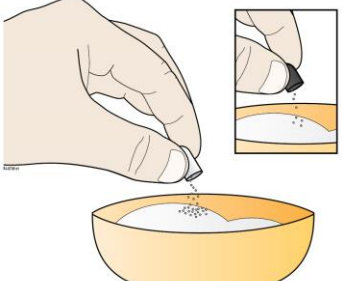
Apenas o granulado deve ser engolido. O invólucro da cápsula não é para ser ingerido.

Deve tomar o granulado com alimentos ou líquidos. Para os doentes que não conseguem engolir, pode administrar o granulado através de uma sonda no estômago (sondas "nasogástricas" ou de "gastrostomia", de cloreto de polivinilo), numa pequena quantidade de água (pelo menos 5 ml).

Para os doentes que consigam engolir precisará de:

Uma tigela pequena, copo ou colher com alimentos moles (tais como papa de maçã ou iogurte) ou líquidos (tais como sumo de maçã ou fórmula infantil renal). A utilização de água não é recomendada, pois pode tornar o medicamento amargo. A quantidade de alimentos que irá necessitar dependerá de quantas cápsulas deve tomar todos os dias:

- 1 a 3 cápsulas por dia utilizar pelo menos 1 colher de sopa (15 ml)
- 4 a 6 cápsulas por dia utilizar pelo menos 2 colheres de sopa (30 ml)

|  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Lave as suas mãos cuidadosamente com água e sabão.</li><li>• Verifique se tem dose correta das cápsulas.</li><li>• Sobre uma superfície de trabalho limpa remova do frasco o número de cápsulas que o seu médico ou farmacêutico lhe disse para usar.</li><li>• Não misture granulados de diferentes concentrações para evitar uma dosagem incorreta.</li></ul>  |   |
| <p>Para abrir a cápsula:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Segure cada cápsula na posição vertical (com a parte colorida para cima).</li><li>• Toque suavemente na cápsula para que o conteúdo se deposite no fundo da mesma (parte branca da cápsula).</li><li>• Segure a cápsula na posição vertical sobre os alimentos moles ou líquidos.</li><li>• Aperte suavemente a parte superior e torça-a ligeiramente para a remover, com cuidado para não derramar o conteúdo.</li></ul> |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Esvazie todo o conteúdo da parte inferior da cápsula sobre os alimentos ou líquidos.</li><li>• Assegure-se de que os restos do conteúdo da parte superior também são esvaziados sobre os alimentos ou líquidos.</li></ul>  |  |



Elimine o invólucro das cápsulas.



Ingira os alimentos ou líquidos imediatamente. Se utilizar comida para tomar o granulado de Mimpara, beba alguma coisa de seguida, de forma a garantir que todo o medicamento é ingerido.