

Medicinal product no longer authorised

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

30 mg: helerohelised, ovaalsed, kaetud tabletid kirjetega "AMGEN" ühel pool ja 30 teisel pool.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sekundaarse hüperparatüroidismi (HPT) ravi terminaalse neerupuudulikkusega dialüüsravi saavatel patsientidel.

Parareg'i võib kasutada osana raviskeemist, millesse võivad asjakohaselt (vt lõik 5.1) kuuluda fosfaate siduvad preparaadid ja/või vitamiin D steroidid.

Hüperkaltseemia vähendamine patsientidel:

- kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga
- primaarse HPT-ga, kellel oleks seerumi kaltsiumi sisalduse alusel (määratud vastavas ravijuhendis) näidustatud paratüroididektoomia, kuid paratüroididektoomia ei ole teostatav või on vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks. Parareg'i on soovitatav võtta koos toiduga või vahetult pärast söömist, kuna uuringud on näidanud, et tsinakaltseedi biosaadavus toiduga koos võetuna suureneb (vt 5.2). Tabletid peab alla neelama tervelt, poolitada ei tohi.

Maksakahjustus

Algannust ei ole vaja muuta, kuid Parareg'i annuse tiitrimisel ning jätkuravi käigus peab arst hoolsalt jälgima mõõduka ja raskekujulise maksakahjustusega patsiente (vt 4.4 ja 5.2).

Sekundaarne hüperparatüroidism

Täiskasvanud ja vanurid (>65 a)

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg üks kord päevas. Parareg'i annust peab tiitrima iga 2...4 nädala järel kuni maksimaalse annuseni 180 mg üks kord päevas, saavutamaks dialüüsipatsientidel parathormooni (PTH) näitaja sihtväärtust 150...300 pg/ml (15,9...31,8 pmol/l) nn intaktse PTH (iPTH) analüüsil. PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast Parareg'i annust. Peab lähtuma kehtivatest ravijuhistest.

PTH väärtust tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Parareg'i annuse tiitrimise alustamist. Säilitusravi ajal peab PTH väärtust mõõtma umbes üks kord 1...3 kuu jooksul. PTH jälgimiseks võib kasutada nii intaktse PTH (iPTH) kui ka bio-intaktse PTH (biPTH) mõõtmist; ravi Parareg'iga ei mõjuta iPTH ja biPTH suhet.

Info tsinakaltseedi farmakokineetilise/farmakodünaamilise profiili kohta on esitatud lõigus 5.1.

Parareg'i annuse tiitrimisel peab sageli ning mitte hiljem kui 1 nädala jooksul pärast annuse muutmist mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma umbes üks kord kuus. Seerumi kaltsiumisisalduse langedes alla normväärtuse peab rakendama asjakohaseid meetmeid (vt 4.4). Kaasuva ravina manustatavate fosfaate siduvate preparaatide ja/või vitamiin D steroolide annuseid peab vastavalt vajadusele kohandama.

Lapsed ja noorukid

Alla 18 aasta vanuste patsientide puhul on ohutus ja efektiivsus kindlaks tegemata.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Täiskasvanud ja vanurid (>65 a)

Soovitav algannus täiskasvanutele on 30 mg kaks korda päevas. Parareg'i annust peab tiitrima 2...4 nädalaste vahedega vastavalt järgnevusskeemile 30 mg kaks korda päevas, 60 mg kaks korda päevas, 90 mg kaks korda päevas ja 90 mg kolm kuni neli korda päevas, lähtuvalt vajadusest vähendada seerumi kaltsiumisisaldust normväärtuse ülemise piirini või alla selle. Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne annus 90 mg neli korda päevas.

Ühe nädala jooksul pärast Parareg'i manustamise algust või annuse muutmist peab mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma üks kord 2...3 kuu jooksul. Pärast maksimaalse annuse saavutamist tiitrimisel, peab seerumi kaltsiumisisaldust perioodiliselt kontrollima. Kui kliiniliselt oluline seerumi kaltsiumisisalduse langus ei ole püsiv, peab kaaluma Parareg'i manustamise lõpetamist (vt 5.1).

Lapsed ja noorukid

Alla 18 aasta vanuste patsientide puhul on ohutus ja efektiivsus kindlaks tegemata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krambid

Kolmes kliinilises uuringus osalenud kroonilise neeruhaigusega (KNH) dialüüsravil olevatest patsientidest oli nii Parareg'i kui platseeborühmas 5 protsendil esinenud krampihoogude enne uuringusse kaasamist. Nimetatud uuringutes täheldati krampe 1,4% Parareg'iga ravitud patsientidest ja 0,4% platseeboravi saanud patsientidest. Kuni krampide esinemissageduse täheldatud erinevuse põhjus ei ole selge, suurendab krambivalmidust seerumi kaltsiumisisalduse märkimisväärne langus.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse halvenemine

Turustamisjärgse ohutusjärelvalve käigus on teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse halvenemise idiosünkraatilistest üksikjuhtudest kahjustatud südamealajutusega patsientidel, mille põhjuslikku seost tsinakaltseediga ei saa täielikult välistada ja mille teket võib vahendada seerumi kaltsiumisisalduse langus. Kliiniliste uuringute andmed näitasid hüpotensiooni teket 7 % tsinakaltseediga ravitud patsientidest ja 12 % platseebot saanud patsientidest, südamepuudulikkus tekkis 2 % tsinakaltseeti või platseebot saanud patsientidest.

Seerumi kaltsiumisisaldus

Parareg-i manustamist ei või alustada patsientidele, kelle seerumi kaltsiumisisaldus (korregeeritud albumiinile) on normväärtusest väiksem. Kuna tsinakaltseet langetab seerumi kaltsiumisisaldust, peab hoolega jälgima, et patsientidel ei tekiks hüpokaltseemiat (vt lõik 4.2). 4% dialüüsravi saavate KNH-ga patsientidest langes Parareg'i manustamise tulemusel seerumi kaltsiumisisaldus allapoole 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Hüpokaltseemia tekkimisel võib seerumi kaltsiumisisaldust tõstmiseks kasutada kaltsiumi sisaldavaid fosfaate siduvaid preparaate, vitamiin D steroole ja/või dialüüsivedeliku kaltsiumisisalduse muutmist. Hüpokaltseemia püsimisel peab Parareg'i annust vähendama või manustamise lõpetama. Hüpokaltseemia potentsiaalsete ilmingute hulka kuuluvad paresteesiad, müalgia, tõmbused, tetaania ja krampid.

Tsinakaltseet ei ole näidustatud dialüüsravi mittesaavatele KNH patsientidele. Uuringud on näidanud, et dialüüsravi mittesaavatel patsientidel on tsinakaltseediga ravimisel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks (seerumi kaltsiumisisaldus < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), võrreldes dialüüsravi saavate KNH patsientidega, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi tasetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Üldine

Kui PTH tase on püsivalt langetatud ligikaudu 1,5 korda allapoole normväärtuse ülapääri iPTH laboratoorse proovi alusel, võib tekkida adinamiiline luuhaigus. Kui Parareg'iga ravitavate patsientide PTH tase seerumis langeb allapoole soovituslikku sihtväärtust, peab Parareg'i ja/või vitamiin D steroolide annust vähendama või ravi lõpetama.

Seerumi testosteroonisisaldus

Terminaalse neerupuudulikkusega (ESRD) patsientide seerumi testosteroonisisaldus on tihti allpool normaalset vahemikku. Dialüüsravi saavate ESRD patsientidega teostatud kliinilises uuringus langes pärast 6. ravikuud Parareg'iga ravitud patsientide vaba testosterooni sisaldus mediaanis 31,3% ja platseeboravi saanud 16,3%. Selle uuringu avatud jätku-uuringus ei esinenud Parareg'iga ravitud patsientidel vaba ja kogu testosterooni kontsentratsioonide edasist langust 3 aasta jooksul. Seerumi testosteroonisisalduse languse kliiniline olulisus ei ole teada.

Maksapuudulikkus

Kuna mõõduka kuni raskekujulise maksakahjustusega (Child-Pugh klassifikatsioon) patsientide vereplasma tsinakaltseedi-sisaldus võib olla 2...4 korda kõrgem, peab arst neid patsiente Parareg'iga ravimisel hoolega jälgima (vt 4.2 ja 5.2).

Koostoimed

Parareg'i koosmanustamisel tugevatoimeliste CYP3A4 ja/või CYP1A2 inhibiitorite või indutseerijatega peab olema ettevaatlik. Vajalikuks võib osutada Parareg'i annuse kohaldamine (vt 4.5).

Parareg'i manustamisel koos individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis metaboliseeruvad valdavalt CYP2D6 vahendusel, peab olema ettevaatlik. Võib osutuda vajalikuks samaaegselt manustatavate ravimite annuse muutmine (vt 4.5).

Suitsetajatel võib vereplasma tsinaakaltseedi-sisaldus olla madalam CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induksiooni tõttu. Kui ravi ajal tsinakaltseediga patsient alustab suitsetamist või lõpetab selle, võib osutuda vajalikuks annuse muutmine (vt 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Teiste ravimite mõju tsinakaltseedile

Tsinakaltseet metaboliseerub ensüüm CYP3A4 osa abil. Koosmanustamine CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas on põhjustanud tsinakaltseedi kontsentratsiooni 2-kordset suurenemist. Kui Parareg'iga ravitava patsiendil alustatakse või lõpetatakse samaaegne ravi selle ensüümi tugevatoimelise inhibiitoriga (nt ketokonasool, itrakonasool, telitromütsiin, vorikonasool, ritonaviir) või indutseerijaga (nt rifampitsiin), võib osutuda vajalikuks Parareg'i annuse muutmine (vt 4.4).

In vitro uuringute andmed on näidanud, et tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP1A2 abil. Populatsiooni PK analüüsis täheldati, et tsinakaltseedi kliirens oli suitsetajatel 36...38% kiirem kui mittesuitsetajatel. CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) mõju tsinakaltseedi kontsentratsioonile vereplasmas ei ole uuritud. Annuse muutmine võib osutuda vajalikuks, kui patsient hakkab suitsetama või loobub suitsetamisest või kui samal ajal alustatakse või lõpetatakse ravi tugevatoimeliste CYP1A2 inhibiitoritega.

Kaltsiumkarbonaat: koosmanustamine kaltsiumkarbonaadiga (ühikordne annus 1500 mg) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Sevelamer: koosmanustamine sevelameriga (2400 mg kolm korda päevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Pantoprasool: koosmanustamine pantoprasooliga (80 mg üks kord päevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Tsinakaltseedi mõju teistele ravimitele

Ensüüm P450 2D6 (CYP2D6) abil metaboliseeruvad ravimid. Tsinakaltseet on CYP2D6 tugevatoimeline inhibiitor. Individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimite (nt flekainiid, propafenoon, südamepuudulikkuse raviks manustatav metoprolol, desipramiin, nortriptülin, klomipramiin) annuse muutmine võib olla vajalik nende samaaegsel manustamisel Parareg'iga (vt lõik 4.4).

Desipramiin: tsinakaltseet, manustatuna 90 mg üks kord päevas samaaegselt 50 mg desipramiiniga, trütsükliilise antidepressandiga, mis metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel, suurendas väljendunud CYP2D6 metabolismiga isikutel desipramiini saadavust 3,6 korda (90% usaldusvahemik 3,0; 4,4).

Varfariin: tsinakaltseedi korduvad suukauselt manustatud annused ei mõjutanud varfariini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (protrombiini aja ja VII hüübimisfaktori mõõtmiste alusel).

Tsinakaltseedi mõju puudumine R- ja S-varfariini farmakokineetikale ning auto-induktsiooni puudumine korduvmanustamisel patsientidele näitab, et tsinakaltseet ei indutseeri inimesel CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9.

Midasolaam: tsinakaltseedi (90 mg) koosmanustamine suukaudse midasolaamiga (2 mg), mis on CYP3A4 ja CYP3A5 substraadiks, ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat. Nende andmete alusel võib arvata, et tsinakaltseet ei mõjuta nende ravimklasside farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP3A5 poolt, nagu näiteks teatud immuunosuppressandid, sealhulgas tsüklosporiin ja takroliimus.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kliinilisi andmeid tsinakaltseedi manustamise kohta rasedatele ei ole. Loomuuringud ei näidanud otsest kahjulikku mõju rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Uuringutes tiinete rottide ja küülikutega ei täheldatud embrüo-/fetotoksilisust, välja arvatud loote kehakaalu vähenemine seoses toksilisusega emasloomale (vt 5.3). Parareg'i võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Ei ole teada, kas tsinakaltseet eritub inimese rinnapiima. Tsinakaltseet eritub lakteerivate rottide piima kõrge piima/vereplasma suhtega. Pärast hoolikat kasu ja ohu hindamist peab otsustama, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Parareg'iga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Sekundaarne hüperparatüroidism

Esitatud andmed kontrollitud uuringutest sisaldavad 656 patsienti, kellele manustati Parareg'i ja 470 patsienti, kellele manustati platseebo kuni 6 kuud jooksul. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid iiveldus, mis esines 31% Parareg'iga ravitud patsientidest ja 19% platseeboravi saanutest, ning oksendamine, mis esines vastavalt 27% ja 15%. Enamusel patsientidest olid iiveldus ja oksendamine kerge või mõõduka raskusastmega ning mööduva iseloomuga. Kõrvaltoimest sundisid ravi katkestama peamiselt iiveldus (1% platseebo, 5% tsinakaltseet) ja oksendamine (<1% platseebo, 4% tsinakaltseet).

Kõrvaltoimetena defineeritud kõrvalnähud, mis topeltpime-meetodil läbi viidud kliinilistes uuringutes esinemissageduselt ületasid platseebo ja parima tõendus põhise põhjuslikkuse hindamise alusel on tsinakaltseediga vähemalt potentsiaalselt seotud, on loetletud allpool, kasutades tavapäraselt jaotust: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000).

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: anoreksia

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, paresteesia

Harv: krampid

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine

Harv: düspepsia, diarröa

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia

Uuringud

Sage: hüpokaltseemia (vt 4.4), testosterooni kontsentratsiooni langus (vt 4.4)

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Parareg'i ohutusprofiil antud patsiendipopulatsioonis vastab üldiselt kroonilise neeruhaigusega patsientidel täheldatule. Sagedaseimateks kõrvaltoimeteks antud patsiendipopulatsioonis olid iiveldus ja oksendamine.

Turustamisjärgne kogemus

Turustamisjärgse ohutusjärelvalve käigus on teatatud hüpotensiooni ja või südamepuudulikkuse halvenemise idiosünkraatilistest üksikjuhtudest tsinakaltseediga ravitud kahjustatud südamehaigustega patsientidel.

4.9 Üleannustamine

Ühekordse päevase annuse suurendamine kuni 30 mg üks kord päevas on dialüüsravi saavatele patsientidele manustamisel osutunud ohutuks.

Parareg'i üleannustamine võib põhjustada hüpokaltseemiat. Üleannustamise korral peab patsiente jälgima hüpokaltseemia nähtude ja sümptomide tekke suhtes ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Hemodialüüs ei ole üleannustamise ravis efektiivne, sest tsinakaltseet seondub suurel määral valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kõrvalkilpnäärme hormooni pidurdavad ained. ATC-kood: H05BX01

Toimemehhanism

Kõrvalkilpnäärme pearakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni peamiseks regulaatoriks. Tsinakaltseet on kaltsimimeetiline aine, mis langetab otseselt PTH taset vähendades kaltsiumtundlike retseptorite tundlikkust ekstratsellulaarse kaltsiumi suhtes. PTH taseme langusega kaasneb kaltsiumi kontsentratsiooni langus seerumis.

PTH taseme langus on korrelatsioonis tsinakaltseedi kontsentratsiooniga. Varsti pärast manustamist hakkab PTH kontsentratsioon langema, saavutades ligikaudu 2...6 tundi pärast manustamist madalseisu, samalaadse tsinakaltseedi maksimaalse kontsentratsiooniga C_{max} . Seejärel, kuna tsinakaltseedi kontsentratsioon hakkab langema, PTH kontsentratsioon tõuseb kuni 12. tunnini pärast manustamist, misjärel PTH supressioon püsib konstantsena kuni ühekordse päevase manustamisintervalli lõpuni. Parareg'i kliinilistes uuringutes mõõdeti PTH taset manustamisintervalli lõpus.

Pärast püstitasakaalu saavutamist püsib kaltsiumi kontsentratsioon seerumis konstantsena kogu manustamisintervalli jooksul.

Sekundaarne hüperparatüroidism

Dialüüsravi saavate ESRD patsientidega (n=1136), kellel oli ravimata sekundaarne HPT, teostati topeltpime-meetodil kolm 6-kuulist platseebokontrollitud uuringut. Demograafilised ja lähteolukorra tunnused olid representatiivsed sekundaarse HPT-ga dialüüsravi saavate patsientide populatsiooni suhtes. iPTH kontsentratsiooni keskmine lähteväärtus 3 uuringu kohta oli tsinakaltseedi rühmas 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja platseeborühmas 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66% patsientidest manustati uuringu alates vitamiin D steroole ja >90% manustati fosfaate siduvaid preparaate. Võrreldes standardravi saanud platseeborühmaga täheldati tsinakaltseedi rühmas iPTH, seerumi kaltsium-fosfor produkti (Ca x P), kaltsiumi ja fosfori kontsentratsiooni märkimisväärtset vähenemist kõigis kolmes uuringus. Kõigis kolmes uuringus saavutati esmane lõppeesmärk (patsientide osakaal, kelle iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) tsinakaltseedi rühmas 41%, 46% ja 35% patsientidest, võrreldes platseeborühma patsientidega vastavalt 4%, 7%, and 6%. Ligikaudu 60% tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati iPTH taseme langus $\geq 30\%$. Ca x P, kaltsiumi ja fosfori kontsentratsioonide keskmine vähenemine oli vastavalt 14%, 7% ja 8%.

iPTH ja Ca x P kontsentratsioonide vähenemine oli püsiv 12-kuulise ravi vältel. Tsinakaltseet langetas iPTH, Ca x P, kaltsiumi ja fosfori taset sõltumata nende lähteväärtusest, dialüüsimeetodist (peritoneaal- v hemodialüüs), dialüüsi kestusest ja sellest kas vitamiin D steroole manustati või ei.

PTH kontsentratsiooni langus oli seotud luu ainevahetuse markerite kontsentratsiooni mitteolulise langusega (luuspetsiifiline alkaalne fosfataas, N-telopeptiid, luukoe uuenemine ja luufibroos). 6...12 kuuliste uuringute ühendatud andmetel oli Kaplan-Meyeri hinnang luumurru tekke ja paratüroididektoomia kohta tsinakaltseedi rühmas oluliselt madalam kui kontrollrühmas.

Uuringud dialüüsravi mittesaavate KNH ja sekundaarse HPT-ga patsientidega näitasid, et tsinakaltseet langetas PTH taset samal määral, kui dialüüsravi saavatel terminaalsete neerupuudulikkusega ja sekundaarse HPT-ga patsientidel. Predialüütilise neerupuudulikkusega patsientide ravi efektiivsus, ohutus, optimaalsed annused ja ravikesinärgid on siiski kindlaks tegemata. Uuringud näitavad, et tsinakaltseediga ravitud dialüüsravi mittesaavate KNH-ga patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks kui dialüüsravi saavate terminaalsete neeruhaigusega patsientidel, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Võtmeuuringus manustati tsinakaltseeti 46 patsiendile (29 patsienti kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga ja 17 primaarse HPT-ga (ravivate puudumine või paratüroididektoomia vastunäidustatud)) 3 aasta jooksul (keskmiselt 328 päeva kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidele ja keskmiselt 347 päeva primaarse HPT-ga patsientidele). Tsinakaltseedi annus varieerus vahemikus 30 mg kaks korda päevas kuni 90 mg neli korda päevas. Esmase tulemusnäitaja alusel langes kaltsiumi kontsentratsioon seerumis ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes keskmine kaltsiumi kontsentratsioon seerumis väärtuselt 14,5 mg/dl (3,6 mmol/l) väärtusele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes seerumi keskmine kaltsiumisisaldus tasemelt 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) tasemele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), primaarse HPT-ga patsientidel langes seerumi kaltsiumisisaldus tasemelt 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) tasemele 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). 18 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsiendil 29-st (62%) ja 15 primaarse HPT-ga uuritaval 17-st (88%) saavutati seerumi kaltsiumisisalduse langus ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Parareg'i suukaudset manustamist saavutatakse tsinakaltseedi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 2...6 tunniga.

Uuringutevaheliste võrdluste põhjal on tsinakaltseedi maksimaalne biosaadavus tühja kõhuga isikutel hinnanguliselt ligikaudu 20...25%. Toiduga koos võetuna suureneb tsinakaltseedi biosaadavus ligikaudu 50...80%. Tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas suureneb sõltumata toidu rasvasisaldusest.

Pärast imendumist väheneb tsinakaltseedi kontsentratsioon bifaasiliselt esmase poolväärtusajaga ligikaudu 6 tundi ja lõpliku poolväärtusajaga 30...40 tundi. Püstitasakaalu kontsentratsioon saavutatakse 7 päeva jooksul minimaalse akumulatsiooniga. Annusvahemikus 30...180 mg üks kord päevas suurenevad tsinakaltseedi AUC ja C_{max} peaaegu lineaarselt. 200 mg ületavate annuste puhul saavutati imendumise küllastumine tõenäoliselt halva lahustuvuse tõttu. Tsinakaltseedi farmakokineetika ei muutu ajaga. Jaotusruumala on suur (ligikaudu 1000 liitrit), mis viitab ulatuslikule jaotumusele. Tsinakaltseet seondub ligikaudu 97% vereplasma valkudega ning jaotub minimaalselt vere punaliblede.

Tsinakaltseet metaboliseerub mitmete ensüümide vahendusel, peamisteks on CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2 osalus on kliiniliselt kirjeldamata). Peamised tsirkuleerivad metaboliidid on inaktiivsed.

In vitro andmete põhjal on tsinakaltseet CYP2D6 tugev inhibiitor, kuid kliiniliste annustega saavutatud kontsentratsioonides ei inhibeeri teisi CYP ensüüme, sh CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4, ega indutseeri CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Radioisotoobiga märgistatud 75 mg annuse manustamisel tervetele vabatahtlikele oli tulemuseks tsinakaltseedi kiire oksüdatiivne metabolism, millele järgnes konjugatsioon. Radioaktiivsus elimineerus peamiselt eritudes neerude kaudu. Ligikaudu 80% annusest eritus uriiniga ja 15% roojaga.

Vanurid: vanusega soetud olulisi erinevusi tsinakaltseedi farmakokineetikas ei ole.

Neerupuudulikkus: tsinakaltseedi farmakokineetika kergekujulise, mõõduka ja raskekujulise neerupuudulikkusega, samuti hemodialüüsravi või peritoneaaldialüüsravi saavatel patsientidel on võrreldav tervete vabatahtlike omaga.

Maksapuudulikkus: kerge maksakahjustus ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat märkimisväärselt. Mõõduka raskusastmega maksakahjustusega isikutel oli tsinakaltseedi AUC ligikaudu 2 korda kõrgem ja raskekujulise maksakahjustusega isikutel ligikaudu 4 korda kõrgem. Tsinakaltseedi keskmine poolväärtusaeg pikenes mõõduka raskusastmega maksakahjustusega patsientidel 33% ja raskekujulise maksakahjustusega patsientidel 70%. Maksatalitus ei mõjuta tsinakaltseedi seondumist valkudega. Kuna annuse tiitrimine ohutus- ja efektiivsusparameetrite põhjal on individuaalne, ei ole annuse muutmine maksakahjustuse korral vajalik (vt 4.2 ja 4.4).

Sugu: tsinakaltseedi kliirens võib naistel olla madalam kui meestel. Kuna annuse tiitrimine on individuaalne, ei ole patsiendi soost tulenev annuse muutmine vajalik.

Lapsed ja noorukid: tsinakaltseedi farmakokineetikat alla 18 aasta vanustel patsientidel ei ole uuritud.

Suitsetamine: tsinakaltseedi kliirens on suitsetajatel kõrgem kui mitesuitsetajatel tõenäoliselt CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induktsiooni tõttu. Kui patsient loobub suitsetamisest või hakkab suitsetama, võib tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas muutuda ning vajalikuks võib osutuda annuse muutmine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsinakaltseet ei olnud teratogeenne manustatuna küülikutele annuses, mis AUC põhjal moodustas 0,4 inimese annust sekundaarse HPT korral (180 mg). Mitte-teratogeenne annus rottidele oli AUC põhjal 4,4 inimese annust sekundaarse HPT korral. Inimese annust 180 mg/päevas 4 korda ületanud annused ei mõjutanud emas- ega isasloomade viljakust (360 mg päevast annust saava väikese patsientide populatsiooni puhul on ohutuspiiriks ligikaudu pool ülaltoodust).

Suurima annuse korral ilmnas rottidel vähene kehakaalu langus ja söömise vähenemine. Rottidel täheldati loote kaalu langust annuste korral, mis põhjustasid emasloomal hüpokaltseemiat. Tsinakaltseet läbis küülikutel platsentaarbarjääri.

Tsinakaltseedit ei ilmnunud mingit genotoksilist või kartsinogeenset potentsiaali. Toksikoloogilistes uuringutes kindlaks tehtud ohutusvahemik on väike loomudelites täheldatud annust piirava hüpokaltseemia tõttu. Toksikoloogilistes ja kartsinogeneesi uuringutes korduvate annuste manustamisel närilistele täheldati katarrakti ja läätse hägunemise teket, kuid seda ei täheldatud koerte ja ahvide puhul ega kliinilistes uuringutes, mille käigus jälgiti katarrakti teket. Teadaolevalt tekib närilistel katarrakt hüpokaltseemia tagajärjel.

In vitro uuringutes olid serotoniini transporteri ja K_{ATP} kanalite IC_{50} väärtused vastavalt 7 ja 12 korda kõrgemad kaltsiumitundliku retseptori EC_{50} väärtusest samades eksperimentaalsetes tingimustes. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid tsinakaltseedi potentsiaalset mõju neile teistele sihtmärkidele ei saa välistada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba räni

Tableti kate

Karnaubavaha	
Opadry II roheline:	(Laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), glütserooltriatsetaat, FD&C sinine (E132), kollane raudoksiid (E172))
Opadry värvitu:	(Hüpromelloos, makrogool)
Opacode must, trükitint:	(Šellak, must raudoksiid (E172))

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blister:	4 aastat.
Pudel:	4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 tabletti Aclar/PVC/PVAc/alumiinium blisteris. Pakendi suurused: 1 blister (14 tabletti), 2 blisterit (28 tabletti) või 6 blisterit (84 tabletti) pakis.

Karpi pakitud kõrgtihedast polüetüleenist (*High Density Polyethylene*, HDPE) polüesterkeermega pudel koos niiskustimava toosiga ning lapseturvalise polüpropüleenist korgiga, millel on isoleertihend. Iga pudel sisaldab 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22. oktoober 2004

10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpsem informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

60 mg: helerohelised, ovaalsed, kaetud tabletid kirjetega "AMGEN" ühel pool ja 60 teisel pool.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sekundaarse hüperparatüroidismi (HPT) ravi terminaalse neerupuudulikkusega dialüüsravi saavatel patsientidel.

Parareg'i võib kasutada osana raviskeemist, millesse võivad asjakohaselt (vt lõik 5.1) kuuluda fosfaate siduvad preparaadid ja/või vitamiin D steroidid.

Hüperkaltseemia vähendamine patsientidel:

- kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga
- primaarse HPT-ga, kellel oleks seerumi kaltsiumi sisalduse alusel (määratud vastavas ravijuhendis) näidustatud paratüroididektoomia, kuid paratüroididektoomia ei ole teostatav või on vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks. Parareg'i on soovitatav võtta koos toiduga või vahetult pärast söömist, kuna uuringud on näidanud, et tsinakaltseedi biosaadavus toiduga koos võetuna suureneb (vt 5.2). Tabletid peab alla neelama tervelt, poolitada ei tohi.

Maksakahjustus

Alganust ei ole vaja muuta, kuid Parareg'i annuse tiitrimisel ning jätkuravi käigus peab arst hoolsalt jälgima mõõduka ja raskekujulise maksakahjustusega patsiente (vt 4.4 ja 5.2).

Sekundaarne hüperparatüroidism

Täiskasvanud ja vanurid (>65 a)

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg üks kord päevas. Parareg'i annust peab tiitrima iga 2...4 nädala järel kuni maksimaalse annuseni 180 mg üks kord päevas, saavutamaks dialüüsipatsientidel parathormooni (PTH) näitaja sihtväärtust 150...300 pg/ml (15,9...31,8 pmol/l) nn intaktse PTH (iPTH) analüüsil. PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast Parareg'i annust. Peab lähtuma kehtivatest ravijuhistest.

PTH väärtust tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Parareg'i annuse tiitrimise alustamist. Säilitusravi ajal peab PTH väärtust mõõtma umbes üks kord 1...3 kuu jooksul. PTH jälgimiseks võib kasutada nii intaktse PTH (iPTH) kui ka bio-intaktse PTH (biPTH) mõõtmist; ravi Parareg'iga ei mõjuta iPTH ja biPTH suhet.

Info tsinakaltseedi farmakokineetilise/farmakodünaamilise profiili kohta on esitatud lõigus 5.1.

Parareg'i annuse tiitrimisel peab sageli ning mitte hiljem kui 1 nädala jooksul pärast annuse muutmist mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma umbes üks kord kuus. Seerumi kaltsiumisisalduse langedes alla normväärtuse peab rakendama asjakohaseid meetmeid (vt 4.4). Kaasuva ravina manustatavate fosfaate siduvate preparaatide ja/või vitamiin D steroolide annuseid peab vastavalt vajadusele kohandama.

Lapsed ja noorukid

Alla 18 aasta vanuste patsientide puhul on ohutus ja efektiivsus kindlaks tegemata.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Täiskasvanud ja vanurid (>65 a)

Soovitav algannus täiskasvanutele on 30 mg kaks korda päevas. Parareg'i annust peab tiitrima 2...4 nädalaste vahedega vastavalt järgnevusskeemile 30 mg kaks korda päevas, 60 mg kaks korda päevas, 90 mg kaks korda päevas ja 90 mg kolm kuni neli korda päevas, lähtuvalt vajadusest vähendada seerumi kaltsiumisisaldust normväärtuse ülemise piirini või alla selle. Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne annus 90 mg neli korda päevas.

Ühe nädala jooksul pärast Parareg'i manustamise algust või annuse muutmist peab mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma üks kord 2...3 kuu jooksul. Pärast maksimaalse annuse saavutamist tiitrimisel, peab seerumi kaltsiumisisaldust perioodiliselt kontrollima. Kui kliiniliselt oluline seerumi kaltsiumisisalduse langus ei ole püsiv, peab kaaluma Parareg'i manustamise lõpetamist (vt 5.1).

Lapsed ja noorukid

Alla 18 aasta vanuste patsientide puhul on ohutus ja efektiivsus kindlaks tegemata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krambid

Kolmes kliinilises uuringus osalenud kroonilise neeruhaigusega (KNH) dialüüsravil olevatest patsientidest oli nii Parareg'i kui platseeborühmas 5 protsendil esinenud krampihoogude enne uuringusse kaasamist. Nimetatud uuringutes täheldati krampe 1,4% Parareg'iga ravitud patsientidest ja 0,4% platseeboravi saanud patsientidest. Kuni krampide esinemissageduse täheldatud erinevuse põhjus ei ole selge, suurendab krambivalmidust seerumi kaltsiumisisalduse märkimisväärne langus.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse halvenemine

Turustamisjärgse ohutusjärelvalve käigus on teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse halvenemise idiosünkraatilistest üksikjuhtudest kahjustatud südamealutlusega patsientidel, mille põhjuslikku seost tsinakaltseediga ei saa täielikult välistada ja mille teket võib vahendada seerumi kaltsiumisisalduse langus. Kliiniliste uuringute andmed näitasid hüpotensiooni teket 7 % tsinakaltseediga ravitud patsientidest ja 12 % platseebot saanud patsientidest, südamepuudulikkus tekkis 2 % tsinakaltseeti või platseebot saanud patsientidest.

Seerumi kaltsiumisisaldus

Parareg'i manustamist ei või alustada patsientidele, kelle seerumi kaltsiumisisaldus (korrigeeritud albumiinile) on normväärtusest väiksem. Kuna tsinakaltseet langetab seerumi kaltsiumisisaldust, peab hoolega jälgima, et patsientidel ei tekiks hüpokaltseemiat (vt lõik 4.2). 4% dialüüsravi saavate KNH-ga patsientidest langes Parareg'i manustamise tulemusel seerumi kaltsiumisisaldus allapoole 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Hüpokaltseemia tekkimisel võib seerumi kaltsiumisisaldust tõstmiseks kasutada kaltsiumi sisaldavaid fosfaate siduvaid preparaate, vitamiin D steroole ja/või dialüüsisvedeliku kaltsiumisisalduse muutmist. Hüpokaltseemia püsimisel peab Parareg'i annust vähendama või manustamise lõpetama. Hüpokaltseemia potentsiaalsete ilmingute hulka kuuluvad paresteesiad, müalgia, tõmbused, tetaania ja krampid.

Tsinakaltseet ei ole näidustatud dialüüsravi mittesaavatele KNH patsientidele. Uuringud on näidanud, et dialüüsravi mittesaavatel patsientidel on tsinakaltseediga ravimisel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks (seerumi kaltsiumisisaldus < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), võrreldes dialüüsravi saavate KNH patsientidega, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi tasetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Üldine

Kui PTH tase on püsivalt langetatud ligikaudu 1,5 korda allapoole normväärtuse ülapääri iPTH laboratoorse proovi alusel, võib tekkida adinamiiline luuhaigus. Kui Parareg'iga ravitavate patsientide PTH tase seerumis langeb allapoole soovituslikku sihtväärtust, peab Parareg'i ja/või vitamiin D steroolide annust vähendama või ravi lõpetama.

Seerumi testosteroonisisaldus

Terminaalse neerupuudulikkusega (ESRD) patsientide seerumi testosteroonisisaldus on tihti allpool normaalset vahemikku. Dialüüsravi saavate ESRD patsientidega teostatud kliinilises uuringus langes pärast 6. ravikuud Parareg'iga ravitud patsientide vaba testosterooni sisaldus mediaanis 31,3% ja platseeboravi saanud 16,3%. Selle uuringu avatud jätku-uuringus ei esinenud Parareg'iga ravitud patsientidel vaba ja kogu testosterooni kontsentratsioonide edasist langust 3 aasta jooksul. Seerumi testosteroonisisalduse languse kliiniline olulisus ei ole teada.

Maksapuudulikkus

Kuna mõõduka kuni raskekujulise maksakahjustusega (Child-Pugh klassifikatsioon) patsientide vereplasma tsinakaltseedi-sisaldus võib olla 2...4 korda kõrgem, peab arst neid patsiente Parareg'iga ravimisel hoolega jälgima (vt 4.2 ja 5.2).

Koostoimed

Parareg'i koosmanustamisel tugevatoimeliste CYP3A4 ja/või CYP1A2 inhibiitorite või indutseerijatega peab olema ettevaatlik. Vajalikuks võib osutada Parareg'i annuse kohaldamine (vt 4.5).

Parareg'i manustamisel koos individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis metaboliseeruvad valdavalt CYP2D6 vahendusel, peab olema ettevaatlik. Võib osutuda vajalikuks samaaegselt manustatavate ravimite annuse muutmine (vt 4.5).

Suitsetajatel võib vereplasma tsinaakaltseedi-sisaldus olla madalam CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induktsiooni tõttu. Kui ravi ajal tsinakaltseediga patsient alustab suitsetamist või lõpetab selle, võib osutuda vajalikuks annuse muutmine (vt 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Teiste ravimite mõju tsinakaltseedile

Tsinakaltseet metaboliseerub ensüüm CYP3A4 osa abil. Koosmanustamine CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas on põhjustanud tsinakaltseedi kontsentratsiooni 2-kordset suurenemist. Kui Parareg'iga ravitava patsiendil alustatakse või lõpetatakse samaaegne ravi selle ensüümi tugevatoimelise inhibiitoriga (nt ketokonasool, itrakonasool, telitromütsiin, vorikonasool, ritonaviir) või indutseerijaga (nt rifampitsiin), võib osutuda vajalikuks Parareg'i annuse muutmine (vt 4.4).

In vitro uuringute andmed on näidanud, et tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP1A2 abil. Populatsiooni PK analüüsis täheldati, et tsinakaltseedi kliirens oli suitsetajatel 36...38% kiirem kui mittesuitsetajatel. CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) mõju tsinakaltseedi kontsentratsioonile vereplasmas ei ole uuritud. Annuse muutmine võib osutuda vajalikuks, kui patsient hakkab suitsetama või loobub suitsetamisest või kui samal ajal alustatakse või lõpetatakse ravi tugevatoimeliste CYP1A2 inhibiitoritega.

Kaltsiumkarbonaat: koosmanustamine kaltsiumkarbonaadiga (ühikordne annus 1500 mg) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Sevelamer: koosmanustamine sevelameriga (2400 mg kolm korda päevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Pantoprasool: koosmanustamine pantoprasooliga (80 mg üks kord päevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Tsinakaltseedi mõju teistele ravimitele

Ensüüm P450 2D6 (CYP2D6) abil metaboliseeruvad ravimid. Tsinakaltseet on CYP2D6 tugevatoimeline inhibiitor. Individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimite (nt flekainiid, propafenoon, südamepuudulikkuse raviks manustatav metoprolol, desipramiin, nortriptüliin, klomipramiin) annuse muutmine võib olla vajalik nende samaaegsel manustamisel Parareg'iga (vt lõik 4.4).

Desipramiin: tsinakaltseet, manustatuna 90 mg üks kord päevas samaaegselt 50 mg desipramiiniga, trütsüklilise antidepressandiga, mis metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel, suurendas väljendunud CYP2D6 metabolismiga isikutel desipramiini saadavust 3,6 korda (90% usaldusvahemik 3,0; 4,4).

Varfariin: tsinakaltseedi korduvad suukauselt manustatud annused ei mõjutanud varfariini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (protrombiini aja ja VII hüübimisfaktori mõõtmiste alusel).

Tsinakaltseedi mõju puudumine R- ja S-varfariini farmakokineetikale ning auto-induktsiooni puudumine korduvmanustamisel patsientidele näitab, et tsinakaltseet ei indutseeri inimesel CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9.

Midasolaam: tsinakaltseedi (90 mg) koosmanustamine suukaudse midasolaamiga (2 mg), mis on CYP3A4 ja CYP3A5 substraadiks, ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat. Nende andmete alusel võib arvata, et tsinakaltseet ei mõjuta nende ravimklasside farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP3A5 poolt, nagu näiteks teatud immuunosuppressandid, sealhulgas tsüklosporiin ja takroliimus.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kliinilisi andmeid tsinakaltseedi manustamise kohta rasedatele ei ole. Loomuuringud ei näidanud otsest kahjulikku mõju rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Uuringutes tiinete rottide ja küülikutega ei täheldatud embrüo-/fetotoksilisust, välja arvatud loote kehakaalu vähenemine seoses toksilisusega emasloomale (vt 5.3). Parareg'i võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Ei ole teada, kas tsinakaltseet eritub inimese rinnapiima. Tsinakaltseet eritub lakteerivate rottide piima kõrge piima/vereplasma suhtega. Pärast hoolikat kasu ja ohu hindamist peab otsustama, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Parareg'iga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Sekundaarne hüperparatüroidism

Esitatud andmed kontrollitud uuringutest sisaldavad 656 patsienti, kellele manustati Parareg'i ja 470 patsienti, kellele manustati platseebo kuni 6 kuu jooksul. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid iiveldus, mis esines 31% Parareg'iga ravitud patsientidest ja 19% platseeboravi saanutest, ning oksendamine, mis esines vastavalt 27% ja 15%. Enamusel patsientidest olid iiveldus ja oksendamine kerge või mõõduka raskusastmega ning mööduva iseloomuga. Kõrvaltoimest sundisid ravi katkestama peamiselt iiveldus (1% platseebo, 5% tsinakaltseet) ja oksendamine (<1% platseebo, 4% tsinakaltseet).

Kõrvaltoimetena defineeritud kõrvalnähud, mis topeltpime-meetodil läbi viidud kliinilistes uuringutes esinemissageduselt ületasid platseebo ja parima tõendus põhise põhjuslikkuse hindamise alusel on tsinakaltseediga vähemalt potentsiaalselt seotud, on loetletud allpool, kasutades tavapäraselt jaotust: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000).

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: anoreksia

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, paresteesia

Harv: krampid

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine

Harv: düspepsia, diarröa

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia

Uuringud

Sage: hüpokaltseemia (vt 4.4), testosterooni kontsentratsiooni langus (vt 4.4)

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Parareg'i ohutusprofiil antud patsiendipopulatsioonis vastab üldiselt kroonilise neeruhaigusega patsientidel täheldatule. Sagedaseimateks kõrvaltoimeteks antud patsiendipopulatsioonis olid iiveldus ja oksendamine.

Turustamisjärgne kogemus

Turustamisjärgse ohutusjärelvalve käigus on teatatud hüpotensiooni ja või südamepuudulikkuse halvenemise idiosünkraatilistest üksikjuhtudest tsinakaltseedi raviga kahjustatud südamehaigustega patsientidel.

4.9 Üleannustamine

Ühekordse päevase annuse suurendamine kuni 30 mg üks kord päevas on dialüüsravi saavatele patsientidele manustamisel osutunud ohutuks.

Parareg'i üleannustamine võib põhjustada hüpokaltseemiat. Üleannustamise korral peab patsiente jälgima hüpokaltseemia nähtude ja sümptomide tekke suhtes ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Hemodialüüs ei ole üleannustamise ravis efektiivne, sest tsinakaltseet seondub suurel määral valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kõrvalkilpnäärme hormooni pidurdavad ained. ATC-kood: H05BX01

Toimemehanism

Kõrvalkilpnäärme pearakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni peamiseks regulaatoriks. Tsinakaltseet on kaltsimimeetiline aine, mis langetab otseselt PTH taset vähendades kaltsiumtundlike retseptorite tundlikkust ekstratsellulaarse kaltsiumi suhtes. PTH taseme langusega kaasneb kaltsiumi kontsentratsiooni langus seerumis.

PTH taseme langus on korrelatsioonis tsinakaltseedi kontsentratsiooniga. Varsti pärast manustamist hakkab PTH kontsentratsioon langema, saavutades ligikaudu 2...6 tundi pärast manustamist madalseisu, samaaegselt tsinakaltseedi maksimaalse kontsentratsiooniga C_{max} . Seejärel, kuna tsinakaltseedi kontsentratsioon hakkab langema, PTH kontsentratsioon tõuseb kuni 12. tunnini pärast manustamist, misjärel PTH supressioon püsib konstantsena kuni ühekordse päevase manustamisintervalli lõpuni. Parareg'i kliinilistes uuringutes mõõdeti PTH taset manustamisintervalli lõpus.

Pärast püstitasakaalu saavutamist püsib kaltsiumi kontsentratsioon seerumis konstantsena kogu manustamisintervalli jooksul.

Sekundaarne hüperparatüroidism

Dialüüsravi saavate ESRD patsientidega (n=1136), kellel oli ravimata sekundaarne HPT, teostati topeltpime-meetodil kolm 6-kuulist platseebokontrollitud uuringut. Demograafilised ja lähteolukorra tunnused olid representatiivsed sekundaarse HPT-ga dialüüsravi saavate patsientide populatsiooni suhtes. iPTH kontsentratsiooni keskmine läheväärtus 3 uuringu kohta oli tsinakaltseedi rühmas 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja platseeborühmas 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66% patsientidest manustati uuringu alates vitamiin D steroole ja >90% manustati fosfaate siduvaid preparaate. Võrreldes standardravi saanud platseeborühmaga täheldati tsinakaltseedi rühmas iPTH, seerumi kaltsium-fosfor produkti (Ca x P), kaltsiumi ja fosfori kontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist kõigis kolmes uuringus. Kõigis kolmes uuringus saavutati esmane lõppeesmärk (patsientide osakaal, kelle iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) tsinakaltseedi rühmas 41%, 46% ja 35% patsientidest, võrreldes platseeborühma patsientidega vastavalt 4%, 7%, and 6%. Ligikaudu 60% tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati iPTH taseme langus $\geq 30\%$. Ca x P, kaltsiumi ja fosfori kontsentratsioonide keskmine vähenemine oli vastavalt 14%, 7% ja 8%.

iPTH ja Ca x P kontsentratsioonide vähenemine oli püsiv 12-kuulise ravi vältel. Tsinakaltseet langetas iPTH, Ca x P, kaltsiumi ja fosfori taset sõltumata nende läheväärtusest, dialüüsimeetodist (peritoneaal- v hemodialüüs), dialüüsi kestusest ja sellest kas vitamiin D steroole manustati või ei.

PTH kontsentratsiooni langus oli seotud luu ainevahetuse markerite kontsentratsiooni mitteolulise langusega (luuspetsiifiline alkaalne fosfataas, N-telopeptiid, luukoe uuenemine ja luufibroos). 6...12 kuuliste uuringute ühendatud andmetel oli Kaplan-Meyeri hinnang luumurru tekke ja paratüroididektoomia kohta tsinakaltseedi rühmas oluliselt madalam kui kontrollrühmas.

Uuringud dialüüsravi mittesaavate KNH ja sekundaarse HPT-ga patsientidega näitasid, et tsinakaltseet langetas PTH taset samal määral, kui dialüüsravi saavatel terminaalse neerupuudulikkusega ja sekundaarse HPT-ga patsientidel. Predialüütilise neerupuudulikkusega patsientide ravi efektiivsus, ohutus, optimaalsed annused ja ravikesknärgid on siiski kindlaks tegemata. Uuringud näitavad, et tsinakaltseediga ravitud dialüüsravi mittesaavatel KNH-ga patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks kui dialüüsravi saavatel terminaalse neeruhaigusega patsientidel, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Võtmeuuringus manustati tsinakaltseeti 46 patsiendile (29 patsienti kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga ja 17 primaarse HPT-ga (ravivaste puudumine või paratüroididektoomia vastunäidustatud)) 3 aasta jooksul (keskmiselt 328 päeva kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidele ja keskmiselt 347 päeva primaarse HPT-ga patsientidele). Tsinakaltseedi annus varieerus vahemikus 30 mg kaks korda päevas kuni 90 mg neli korda päevas. Esmase tulemusnäitaja alusel langes kaltsiumi kontsentratsioon seerumis ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes keskmine kaltsiumi kontsentratsioon seerumis väärtuselt 14,5 mg/dl (3,6 mmol/l) väärtusele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes seerumi keskmine kaltsiumisisaldus tasemelt 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) tasemele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), primaarse HPT-ga patsientidel langes seerumi kaltsiumisisaldus tasemelt 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) tasemele 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). 18 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsiendil 29-st (62%) ja 15 primaarse HPT-ga uuritaval 17-st (88%) saavutati seerumi kaltsiumisisalduse langus ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Parareg'i suukaudset manustamist saavutatakse tsinakaltseedi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 2...6 tunniga.

Uuringutevaheliste võrdluste põhjal on tsinakaltseedi maksimaalne biosaadavus tühja kõhuga isikutel hinnanguliselt ligikaudu 20...25%. Toiduga koos võetuna suureneb tsinakaltseedi biosaadavus ligikaudu 50...80%. Tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas suureneb sõltumata toidu rasvasisaldusest.

Pärast imendumist väheneb tsinakaltseedi kontsentratsioon bifaasiliselt esmase poolväärtusajaga ligikaudu 6 tundi ja lõpliku poolväärtusajaga 30...40 tundi. Püsitasakaalu kontsentratsioon saavutatakse 7 päeva jooksul minimaalse akumulatsiooniga. Annusvahemikus 30...180 mg üks kord päevas suurenevad tsinakaltseedi AUC ja C_{max} peaaegu lineaarselt. 200 mg ületavate annuste puhul saavutati imendumise küllastumine tõenäoliselt halva lahustuvuse tõttu. Tsinakaltseedi farmakokineetika ei muutu ajaga. Jaotusruumala on suur (ligikaudu 1000 liitrit), mis viitab ulatuslikule jaotumusele. Tsinakaltseet seondub ligikaudu 97% vereplasma valkudega ning jaotub minimaalselt vere punaliblede.

Tsinakaltseet metaboliseerub mitmete ensüümide vahendusel, peamisteks on CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2 osalus on kliiniliselt kirjeldamata). Peamised tsirkuleerivad metaboliidid on inaktiivsed.

In vitro andmete põhjal on tsinakaltseet CYP2D6 tugev inhibiitor, kuid kliiniliste annustega saavutatud kontsentratsioonides ei inhibeeri teisi CYP ensüüme, sh CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4, ega indutseeri CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Radioisotoobiga märgistatud 75 mg annuse manustamisel tervetele vabatahtlikele oli tulemuseks tsinakaltseedi kiire oksüdatiivne metabolism, millele järgnes konjugatsioon. Radioaktiivsus elimineerus peamiselt eritudes neerude kaudu. Ligikaudu 80% annusest eritus uriiniga ja 15% roojaga.

Vanurid: vanusega soetud olulisi erinevusi tsinakaltseedi farmakokineetikas ei ole.

Neerupuudulikkus: tsinakaltseedi farmakokineetika kergekujulise, mõõduka ja raskekujulise neerupuudulikkusega, samuti hemodialüüsravi või peritoneaaldialüüsravi saavatel patsientidel on võrreldav tervete vabatahtlike omaga.

Maksapuudulikkus: kerge maksakahjustus ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat märkimisväärselt. Mõõduka raskusastmega maksakahjustusega isikutel oli tsinakaltseedi AUC ligikaudu 2 korda kõrgem ja raskekujulise maksakahjustusega isikutel ligikaudu 4 korda kõrgem. Tsinakaltseedi keskmine poolväärtusaeg pikenes mõõduka raskusastmega maksakahjustusega patsientidel 33% ja raskekujulise maksakahjustusega patsientidel 70%. Maksatalitus ei mõjuta tsinakaltseedi seondumist valkudega. Kuna annuse tiitrimine ohutus- ja efektiivsusparameetrite põhjal on individuaalne, ei ole annuse muutmine maksakahjustuse korral vajalik (vt 4.2 ja 4.4).

Sugu: tsinakaltseedi kliirens võib naistel olla madalam kui meestel. Kuna annuse tiitrimine on individuaalne, ei ole patsiendi soost tulenev annuse muutmine vajalik.

Lapsed ja noorukid: tsinakaltseedi farmakokineetikat alla 18 aasta vanustel patsientidel ei ole uuritud.

Suitsetamine: tsinakaltseedi kliirens on suitsetajatel kõrgem kui mitesuitsetajatel tõenäoliselt CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induktsiooni tõttu. Kui patsient loobub suitsetamisest või hakkab suitsetama, võib tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas muutuda ning vajalikuks võib osutuda annuse muutmine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsinakaltseet ei olnud teratogeenne manustatuna küülikutele annuses, mis AUC põhjal moodustas 0,4 inimese annust sekundaarse HPT korral (180 mg). Mitte-teratogeenne annus rottidele oli AUC põhjal 4,4 inimese annust sekundaarse HPT korral. Inimese annust 180 mg/päevas 4 korda ületanud annused ei mõjutanud emas- ega isasloomade viljakust (360 mg päevast annust saava väikese patsientide populatsiooni puhul on ohutuspiiriks ligikaudu pool ülaltoodust).

Suurima annuse korral ilmnas rottidel vähene kehakaalu langus ja söömise vähenemine. Rottidel täheldati loote kaalu langust annuste korral, mis põhjustasid emasloomal hüpokaltseemiat. Tsinakaltseet läbis küülikutel platsentaarbarjääri.

Tsinakaltseedit ei ilmnunud mingit genotoksilist või kartsinogeenset potentsiaali. Toksikoloogilistes uuringutes kindlaks tehtud ohutusvahemik on väike loomudelites täheldatud annust piirava hüpokaltseemia tõttu. Toksikoloogilistes ja kartsinogeneesi uuringutes korduvate annuste manustamisel närilistele täheldati katarrakti ja läätse hägunemise teket, kuid seda ei täheldatud koerte ja ahvide puhul ega kliinilistes uuringutes, mille käigus jälgiti katarrakti teket. Teadaolevalt tekib närilistel katarrakt hüpokaltseemia tagajärjel.

In vitro uuringutes olid serotoniini transporteri ja K_{ATP} kanalite IC_{50} väärtused vastavalt 7 ja 12 korda kõrgemad kaltsiumitundliku retseptori EC_{50} väärtusest samades eksperimentaalsetes tingimustes. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid tsinakaltseedi potentsiaalset mõju neile teistele sihtmärkidele ei saa välistada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba räni

Tableti kate

Karnaubavaha	
Opadry II roheline:	(Laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), glütserooltriatsetaat, FD&C sinine (E132), kollane raudoksiid (E172))
Opadry värvitu:	(Hüpromelloos, makrogool)
Opacode must, trükitint:	(Šellak, must raudoksiid (E172))

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blister:	4 aastat.
Pudel:	4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 tabletti Aclar/PVC/PVAc/alumiinium blisteris. Pakendi suurused: 1 blister (14 tabletti), 2 blisterit (28 tabletti) või 6 blisterit (84 tabletti) pakis.

Karpi pakitud kõrgtihedast polüetüleenist (*High Density Polyethylene*, HDPE) polüesterkeermega pudel koos niiskustimava toosiga ning lapseturvalise polüpropüleenist korgiga, millel on isoleertihend. Iga pudel sisaldab 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22. oktoober 2004

10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

90 mg: helerohelised, ovaalsed, kaetud tabletid kirjetega "AMGEN" ühel pool ja 90 teisel pool.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sekundaarse hüperparatüroidismi (HPT) ravi terminaalse neerupuudulikkusega dialüüsravi saavatel patsientidel.

Parareg'i võib kasutada osana raviskeemist, millesse võivad asjakohaselt (vt lõik 5.1) kuuluda fosfaate siduvad preparaadid ja/või vitamiin D steroidid.

Hüperkaltseemia vähendamine patsientidel:

- kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga
- primaarse HPT-ga, kellel oleks seerumi kaltsiumi sisalduse alusel (määratud vastavas ravijuhendis) näidustatud paratüroididektoomia, kuid paratüroididektoomia ei ole teostatav või on vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks. Parareg'i on soovitatav võtta koos toiduga või vahetult pärast söömist, kuna uuringud on näidanud, et tsinakaltseedi biosaadavus toiduga koos võetuna suureneb (vt 5.2). Tabletid peab alla neelama tervelt, poolitada ei tohi.

Maksakahjustus

Algannust ei ole vaja muuta, kuid Parareg'i'i annuse tiitrimisel ning jätkuravi käigus peab arst hoolsalt jälgima mõõduka ja raskekujulise maksakahjustusega patsiente (vt 4.4 ja 5.2).

Sekundaarne hüperparatüroidism

Täiskasvanud ja vanurid (>65 a)

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg üks kord päevas. Parareg'i annust peab tiitrima iga 2...4 nädala järel kuni maksimaalse annuseni 180 mg üks kord päevas, saavutamaks dialüüsipatsientidel parathormooni (PTH) näitaja sihtväärtust 150...300 pg/ml (15,9...31,8 pmol/l) nn intaktse PTH (iPTH) analüüsil. PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast Parareg'i annust. Peab lähtuma kehtivatest ravijuhistest.

PTH väärtust tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Parareg'i annuse tiitrimise alustamist. Säilitusravi ajal peab PTH väärtust mõõtma umbes üks kord 1...3 kuu jooksul. PTH jälgimiseks võib kasutada nii intaktse PTH (iPTH) kui ka bio-intaktse PTH (biPTH) mõõtmist; ravi Parareg'iga ei mõjuta iPTH ja biPTH suhet.

Info tsinakaltseedi farmakokineetilise/farmakodünaamilise profiili kohta on esitatud lõigus 5.1.

Parareg'i annuse tiitrimisel peab sageli ning mitte hiljem kui 1 nädala jooksul pärast annuse muutmist mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma umbes üks kord kuus. Seerumi kaltsiumisisalduse langedes alla normväärtuse peab rakendama asjakohaseid meetmeid (vt 4.4). Kaasuva ravina manustatavate fosfaate siduvate preparaatide ja/või vitamiin D steroolide annuseid peab vastavalt vajadusele kohandama.

Lapsed ja noorukid

Alla 18 aasta vanuste patsientide puhul on ohutus ja efektiivsus kindlaks tegemata.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom

Täiskasvanud ja vanurid (>65 a)

Soovitav algannus täiskasvanutele on 30 mg kaks korda päevas. Parareg'i annust peab tiitrima 2...4 nädalaste vahedega vastavalt järgnevusskeemile 30 mg kaks korda päevas, 60 mg kaks korda päevas, 90 mg kaks korda päevas ja 90 mg kolm kuni neli korda päevas, lähtuvalt vajadusest vähendada seerumi kaltsiumisisaldust normväärtuse ülemise piirini või alla selle. Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne annus 90 mg neli korda päevas.

Ühe nädala jooksul pärast Parareg'i manustamise algust või annuse muutmist peab mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma üks kord 2...3 kuu jooksul. Pärast maksimaalse annuse saavutamist tiitrimisel, peab seerumi kaltsiumisisaldust perioodiliselt kontrollima. Kui kliiniliselt oluline seerumi kaltsiumisisalduse langus ei ole püsiv, peab kaaluma Parareg'i manustamise lõpetamist (vt 5.1).

Lapsed ja noorukid

Alla 18 aasta vanuste patsientide puhul on ohutus ja efektiivsus kindlaks tegemata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krambid

Kolmes kliinilises uuringus osalenud kroonilise neeruhaigusega (KNH) dialüüsravil olevatest patsientidest oli nii Parareg'i kui platseeborühmas 5 protsendil esinenud krampihoogude enne uuringusse kaasamist. Nimetatud uuringutes täheldati krampe 1,4% Parareg'iga ravitud patsientidest ja 0,4% platseeboravi saanud patsientidest. Kuni krampide esinemissageduse täheldatud erinevuse põhjus ei ole selge, suurendab krambivalmidust seerumi kaltsiumisisalduse märkimisväärne langus.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse halvenemine

Turustamisjärgse ohutusjärelvalve käigus on teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse halvenemise idiosünkraatilistest üksikjuhtudest kahjustatud südamealutlusega patsientidel, mille põhjuslikku seost tsinakaltseediga ei saa täielikult välistada ja mille teket võib vahendada seerumi kaltsiumisisalduse langus. Kliiniliste uuringute andmed näitasid hüpotensiooni teket 7 % tsinakaltseediga ravitud patsientidest ja 12 % platseebot saanud patsientidest, südamepuudulikkus tekkis 2 % tsinakaltseeti või platseebot saanud patsientidest.

Seerumi kaltsiumisisaldus

Parareg'i manustamist ei või alustada patsientidele, kelle seerumi kaltsiumisisaldus (korrigeeritud albumiinile) on normväärtusest väiksem. Kuna tsinakaltseet langetab seerumi kaltsiumisisaldust, peab hoolega jälgima, et patsientidel ei tekiks hüpokaltseemiat (vt lõik 4.2). 4% dialüüsravi saavate KNH-ga patsientidest langes Parareg'i manustamise tulemusel seerumi kaltsiumisisaldus allapoole 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Hüpokaltseemia tekkimisel võib seerumi kaltsiumisisaldust tõstmiseks kasutada kaltsiumi sisaldavaid fosfaate siduvaid preparaate, vitamiin D steroole ja/või dialüüsivedeliku kaltsiumisisalduse muutmist. Hüpokaltseemia püsimisel peab Parareg'i annust vähendama või manustamise lõpetama. Hüpokaltseemia potentsiaalsete ilmingute hulka kuuluvad paresteesiad, müalgia, tõmbused, tetaania ja krampid.

Tsinakaltseet ei ole näidustatud dialüüsravi mittesaavatele KNH patsientidele. Uuringud on näidanud, et dialüüsravi mittesaavatel patsientidel on tsinakaltseediga ravimisel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks (seerumi kaltsiumisisaldus < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), võrreldes dialüüsravi saavate KNH patsientidega, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi tasetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Üldine

Kui PTH tase on püsivalt langetatud ligikaudu 1,5 korda allapoole normväärtuse ülapääri iPTH laboratoorse proovi alusel, võib tekkida adinamiiline luuhaigus. Kui Parareg'iga ravitavate patsientide PTH tase seerumis langeb allapoole soovituslikku sihtväärtust, peab Parareg'i ja/või vitamiin D steroolide annust vähendama või ravi lõpetama.

Seerumi testosteroonisisaldus

Terminaalse neerupuudulikkusega (ESRD) patsientide seerumi testosteroonisisaldus on tihti allpool normaalset vahemikku. Dialüüsravi saavate ESRD patsientidega teostatud kliinilises uuringus langes pärast 6. ravikuud Parareg'iga ravitud patsientide vaba testosterooni sisaldus mediaanis 31,3% ja platseeboravi saanud 16,3%. Selle uuringu avatud jätku-uuringus ei esinenud Parareg'iga ravitud patsientidel vaba ja kogu testosterooni kontsentratsioonide edasist langust 3 aasta jooksul. Seerumi testosteroonisisalduse languse kliiniline olulisus ei ole teada.

Maksapuudulikkus

Kuna mõõduka kuni raskekujulise maksakahjustusega (Child-Pugh klassifikatsioon) patsientide vereplasma tsinakaltseedi-sisaldus võib olla 2...4 korda kõrgem, peab arst neid patsiente Parareg'iga ravimisel hoolega jälgima (vt 4.2 ja 5.2).

Koostoimed

Parareg'i koosmanustamisel tugevatoimeliste CYP3A4 ja/või CYP1A2 inhibiitorite või indutseerijatega peab olema ettevaatlik. Vajalikuks võib osutada Parareg'i annuse kohaldamine (vt 4.5).

Parareg'i manustamisel koos individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis metaboliseeruvad valdavalt CYP2D6 vahendusel, peab olema ettevaatlik. Võib osutuda vajalikuks samaaegselt manustatavate ravimite annuse muutmine (vt 4.5).

Suitsetajatel võib vereplasma tsinaakaltseedi-sisaldus olla madalam CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induksiooni tõttu. Kui ravi ajal tsinakaltseediga patsient alustab suitsetamist või lõpetab selle, võib osutuda vajalikuks annuse muutmine (vt 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Teiste ravimite mõju tsinakaltseedile

Tsinakaltseet metaboliseerub ensüüm CYP3A4 osa abil. Koosmanustamine CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas on põhjustanud tsinakaltseedi kontsentratsiooni 2-kordset suurenemist. Kui Parareg'iga ravitava patsiendil alustatakse või lõpetatakse samaaegne ravi selle ensüümi tugevatoimelise inhibiitoriga (nt ketokonasool, itrakonasool, telitromütsiin, vorikonasool, ritonaviir) või indutseerijaga (nt rifampitsiin), võib osutuda vajalikuks Parareg'i annuse muutmine (vt 4.4).

In vitro uuringute andmed on näidanud, et tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP1A2 abil. Populatsiooni PK analüüsis täheldati, et tsinakaltseedi kliirens oli suitsetajatel 36...38% kiirem kui mittesuitsetajatel. CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) mõju tsinakaltseedi kontsentratsioonile vereplasmas ei ole uuritud. Annuse muutmine võib osutuda vajalikuks, kui patsient hakkab suitsetama või loobub suitsetamisest või kui samal ajal alustatakse või lõpetatakse ravi tugevatoimeliste CYP1A2 inhibiitoritega.

Kaltsiumkarbonaat: koosmanustamine kaltsiumkarbonaadiga (ühikordne annus 1500 mg) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Sevelamer: koosmanustamine sevelameriga (2400 mg kolm korda päevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Pantoprasool: koosmanustamine pantoprasooliga (80 mg üks kord päevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Tsinakaltseedi mõju teistele ravimitele

Ensüüm P450 2D6 (CYP2D6) abil metaboliseeruvad ravimid. Tsinakaltseet on CYP2D6 tugevatoimeline inhibiitor. Individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimite (nt flekainiid, propafenoon, südamepuudulikkuse raviks manustatav metoprolol, desipramiin, nortriptüliin, klomipramiin) annuse muutmine võib olla vajalik nende samaaegsel manustamisel Parareg'iga (vt lõik 4.4).

Desipramiin: tsinakaltseet, manustatuna 90 mg üks kord päevas samaaegselt 50 mg desipramiiniga, trütsükliilise antidepressandiga, mis metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel, suurendas väljendunud CYP2D6 metabolismiga isikutel desipramiini saadavust 3,6 korda (90% usaldusvahemik 3,0; 4,4).

Varfariin: tsinakaltseedi korduvad suukauselt manustatud annused ei mõjutanud varfariini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (protrombiini aja ja VII hüübimisfaktori mõõtmiste alusel).

Tsinakaltseedi mõju puudumine R- ja S-varfariini farmakokineetikale ning auto-induksiooni puudumine korduvmanustamisel patsientidele näitab, et tsinakaltseet ei indutseeri inimesel CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9.

Midasolaam: tsinakaltseedi (90 mg) koosmanustamine suukaudse midasolaamiga (2 mg), mis on CYP3A4 ja CYP3A5 substraadiks, ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat. Nende andmete alusel võib arvata, et tsinakaltseet ei mõjuta nende ravimklasside farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP3A5 poolt, nagu näiteks teatud immuunosupressandid, sealhulgas tsüklosporiin ja takroliimus.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kliinilisi andmeid tsinakaltseedi manustamise kohta rasedatele ei ole. Loomuuringud ei näidanud otsest kahjulikku mõju rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Uuringutes tiinete rottide ja küülikutega ei täheldatud embrüo-/fetotoksilisust, välja arvatud loote kehakaalu vähenemine seoses toksilisusega emasloomale (vt 5.3). Parareg'i võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Ei ole teada, kas tsinakaltseet eritub inimese rinnapiima. Tsinakaltseet eritub lakteerivate rottide piima kõrge piima/vereplasma suhtega. Pärast hoolikat kasu ja ohu hindamist peab otsustama, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Parareg'iga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Sekundaarne hüperparatüroidism

Esitatud andmed kontrollitud uuringutest sisaldavad 656 patsienti, kellele manustati Parareg'i ja 470 patsienti, kellele manustati platseebo kuni 6 kuu jooksul. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid iiveldus, mis esines 31% Parareg'iga ravitud patsientidest ja 19% platseeboravi saanutest, ning oksendamine, mis esines vastavalt 27% ja 15%. Enamusel patsientidest olid iiveldus ja oksendamine kerge või mõõduka raskusastmega ning mööduva iseloomuga. Kõrvaltoimest sundisid ravi katkestama peamiselt iiveldus (1% platseebo, 5% tsinakaltseet) ja oksendamine (<1% platseebo, 4% tsinakaltseet).

Kõrvaltoimetena defineeritud kõrvalnähud, mis topeltpime-meetodil läbi viidud kliinilistes uuringutes esinemissageduselt ületasid platseebo ja parima tõendus põhise põhjuslikkuse hindamise alusel on tsinakaltseediga vähemalt potentsiaalselt seotud, on loetletud allpool, kasutades tavapäraselt jaotust: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000).

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: anoreksia

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, paresteesia

Harv: krampid

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine

Harv: düspepsia, diarröa

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia

Uuringud

Sage: hüpokaltseemia (vt 4.4), testosterooni kontsentratsiooni langus (vt 4.4)

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüroidism

Parareg'i ohutusprofiil antud patsiendipopulatsioonis vastab üldiselt kroonilise neeruhaigusega patsientidel täheldatule. Sagedaseimateks kõrvaltoimeteks antud patsiendipopulatsioonis olid iiveldus ja oksendamine.

Turustamisjärgne kogemus

Turustamisjärgse ohutusjärelvalve käigus on teatatud hüpotensiooni ja või südamepuudulikkuse halvenemise idiosünkraatilistest üksikjuhtudest tsinakaltseediga ravitud kahjustatud südamehaigustega patsientidel

4.9 Üleannustamine

Ühekordse päevase annuse suurendamine kuni 30 mg üks kord päevas on dialüüsravi saavatele patsientidele manustamisel osutunud ohutuks.

Parareg'i üleannustamine võib põhjustada hüpokaltseemiat. Üleannustamise korral peab patsiente jälgima hüpokaltseemia nähtude ja sümptomide tekke suhtes ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Hemodialüüs ei ole üleannustamise ravis efektiivne, sest tsinakaltseet seondub suurel määral valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kõrvalkilpnäärme hormooni pidurdavad ained. ATC-kood: H05BX01

Toimemehhanism

Kõrvalkilpnäärme pearakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni peamiseks regulaatoriks. Tsinakaltseet on kaltsimimeetiline aine, mis langetab otseselt PTH taset vähendades kaltsiumtundlike retseptorite tundlikkust ekstratsellulaarse kaltsiumi suhtes. PTH taseme langusega kaasneb kaltsiumi kontsentratsiooni langus seerumis.

PTH taseme langus on korrelatsioonis tsinakaltseedi kontsentratsiooniga. Varsti pärast manustamist hakkab PTH kontsentratsioon langema, saavutades ligikaudu 2...6 tundi pärast manustamist madalseisu, samaaegselt tsinakaltseedi maksimaalse kontsentratsiooniga C_{max} . Seejärel, kuna tsinakaltseedi kontsentratsioon hakkab langema, PTH kontsentratsioon tõuseb kuni 12. tunnini pärast manustamist, misjärel PTH supressioon püsib konstantsena kuni ühekordse päevase manustamisintervalli lõpuni. Parareg'i kliinilistes uuringutes mõõdeti PTH taset manustamisintervalli lõpus.

Pärast püstitasakaalu saavutamist püsib kaltsiumi kontsentratsioon seerumis konstantsena kogu manustamisintervalli jooksul.

Sekundaarne hüperparatüroidism

Dialüüsravi saavate ESRD patsientidega (n=1136), kellel oli ravimata sekundaarne HPT, teostati topeltpime-meetodil kolm 6-kuulist platseebokontrollitud uuringut. Demograafilised ja lähteolukorra tunnused olid representatiivsed sekundaarse HPT-ga dialüüsravi saavate patsientide populatsiooni suhtes. iPTH kontsentratsiooni keskmine lähteväärtus 3 uuringu kohta oli tsinakaltseedi rühmas 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja platseeborühmas 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66% patsientidest manustati uuringu alates vitamiin D steroole ja >90% manustati fosfaate siduvaid preparaate. Võrreldes standardravi saanud platseeborühmaga täheldati tsinakaltseedi rühmas iPTH, seerumi kaltsium-fosfor produkti (Ca x P), kaltsiumi ja fosfori kontsentratsiooni märkimisväärtset vähenemist kõigis kolmes uuringus. Kõigis kolmes uuringus saavutati esmane lõppeesmärk (patsientide osakaal, kelle iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) tsinakaltseedi rühmas 41%, 46% ja 35% patsientidest, võrreldes platseeborühma patsientidega vastavalt 4%, 7%, and 6%. Ligikaudu 60% tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati iPTH taseme langus $\geq 30\%$. Ca x P, kaltsiumi ja fosfori kontsentratsioonide keskmine vähenemine oli vastavalt 14%, 7% ja 8%.

iPTH ja Ca x P kontsentratsioonide vähenemine oli püsiv 12-kuulise ravi vältel. Tsinakaltseet langetas iPTH, Ca x P, kaltsiumi ja fosfori taset sõltumata nende lähteväärtusest, dialüüsimeetodist (peritoneaal- v hemodialüüs), dialüüsi kestusest ja sellest kas vitamiin D steroole manustati või ei.

PTH kontsentratsiooni langus oli seotud luu ainevahetuse markerite kontsentratsiooni mitteolulise langusega (luuspetsiifiline alkaalne fosfataas, N-telopeptiid, luukoe uuenemine ja luufibroos). 6...12 kuuliste uuringute ühendatud andmetel oli Kaplan-Meyeri hinnang luumurru tekke ja paratüroididektoomia kohta tsinakaltseedi rühmas oluliselt madalam kui kontrollrühmas.

Uuringud dialüüsravi mittesaavate KNH ja sekundaarse HPT-ga patsientidega näitasid, et tsinakaltseet langetas PTH taset samal määral, kui dialüüsravi saavatel terminaalsete neerupuudulikkusega ja sekundaarse HPT-ga patsientidel. Predialüütilise neerupuudulikkusega patsientide ravi efektiivsus, ohutus, optimaalsed annused ja ravikesinärgid on siiski kindlaks tegemata. Uuringud näitavad, et tsinakaltseediga ravitud dialüüsravi mittesaavatel KNH-ga patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks kui dialüüsravi saavatel terminaalsete neeruhaigusega patsientidel, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga primaarne hüperparatüroidism

Võtmeuuringus manustati tsinakaltseeti 46 patsiendile (29 patsienti kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga ja 17 primaarse HPT-ga (ravivate puudumine või paratüroididektoomia vastunäidustatud)) 3 aasta jooksul (keskmiselt 328 päeva kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidele ja keskmiselt 347 päeva primaarse HPT-ga patsientidele). Tsinakaltseedi annus varieerus vahemikus 30 mg kaks korda päevas kuni 90 mg neli korda päevas. Esmase tulemusnäitaja alusel langes kaltsiumi kontsentratsioon seerumis ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes keskmine kaltsiumi kontsentratsioon seerumis väärtuselt 14,5 mg/dl (3,6 mmol/l) väärtusele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes seerumi keskmine kaltsiumisisaldus tasemelt 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) tasemele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), primaarse HPT-ga patsientidel langes seerumi kaltsiumisisaldus tasemelt 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) tasemele 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). 18 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsiendil 29-st (62%) ja 15 primaarse HPT-ga uuritaval 17-st (88%) saavutati seerumi kaltsiumisisalduse langus ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Parareg'i suukaudset manustamist saavutatakse tsinakaltseedi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 2...6 tunniga.

Uuringutevaheliste võrdluste põhjal on tsinakaltseedi maksimaalne biosaadavus tühja kõhuga isikutel hinnanguliselt ligikaudu 20...25%. Toiduga koos võetuna suureneb tsinakaltseedi biosaadavus ligikaudu 50...80%. Tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas suureneb sõltumata toidu rasvasisaldusest.

Pärast imendumist väheneb tsinakaltseedi kontsentratsioon bifaasiliselt esmase poolväärtusajaga ligikaudu 6 tundi ja lõpliku poolväärtusajaga 30...40 tundi. Püstitasakaalu kontsentratsioon saavutatakse 7 päeva jooksul minimaalse akumulatsiooniga. Annusvahemikus 30...180 mg üks kord päevas suurenevad tsinakaltseedi AUC ja C_{max} peaaegu lineaarselt. 200 mg ületavate annuste puhul saavutati imendumise küllastumine tõenäoliselt halva lahustuvuse tõttu. Tsinakaltseedi farmakokineetika ei muutu ajaga. Jaotusruumala on suur (ligikaudu 1000 liitrit), mis viitab ulatuslikule jaotumusele. Tsinakaltseet seondub ligikaudu 97% vereplasma valkudega ning jaotub minimaalselt vere punaliblede.

Tsinakaltseet metaboliseerub mitmete ensüümide vahendusel, peamisteks on CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2 osalus on kliiniliselt kirjeldamata). Peamised tsirkuleerivad metaboliidid on inaktiivsed.

In vitro andmete põhjal on tsinakaltseet CYP2D6 tugev inhibiitor, kuid kliiniliste annustega saavutatud kontsentratsioonides ei inhibeeri teisi CYP ensüüme, sh CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4, ega indutseeri CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Radioisotoobiga märgistatud 75 mg annuse manustamisel tervetele vabatahtlikele oli tulemuseks tsinakaltseedi kiire oksüdatiivne metabolism, millele järgnes konjugatsioon. Radioaktiivsus elimineerus peamiselt erituses neerude kaudu. Ligikaudu 80% annusest eritus uriiniga ja 15% roojaga.

Vanurid: vanusega soetud olulisi erinevusi tsinakaltseedi farmakokineetikas ei ole.

Neerupuudulikkus: tsinakaltseedi farmakokineetika kergekujulise, mõõduka ja raskekujulise neerupuudulikkusega, samuti hemodialüüsravi või peritoneaaldialüüsravi saavatel patsientidel on võrreldav tervete vabatahtlike omaga.

Maksapuudulikkus: kerge maksakahjustus ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat märkimisväärselt. Mõõduka raskusastmega maksakahjustusega isikutel oli tsinakaltseedi AUC ligikaudu 2 korda kõrgem ja raskekujulise maksakahjustusega isikutel ligikaudu 4 korda kõrgem. Tsinakaltseedi keskmine poolväärtusaeg pikenes mõõduka raskusastmega maksakahjustusega patsientidel 33% ja raskekujulise maksakahjustusega patsientidel 70%. Maksatalitus ei mõjuta tsinakaltseedi seondumist valkudega. Kuna annuse tiitrimine ohutus- ja efektiivsusparameetrite põhjal on individuaalne, ei ole annuse muutmise maksakahjustuse korral vajalik (vt 4.2 ja 4.4).

Sugu: tsinakaltseedi kliirens võib naistel olla madalam kui meestel. Kuna annuse tiitrimine on individuaalne, ei ole patsiendi soost tulenev annuse muutmise vajalik.

Lapsed ja noorukid: tsinakaltseedi farmakokineetikat alla 18 aasta vanustel patsientidel ei ole uuritud.

Suitsetamine: tsinakaltseedi kliirens on suitsetajatel kõrgem kui mitesuitsetajatel tõenäoliselt CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induktsiooni tõttu. Kui patsient loobub suitsetamisest või hakkab suitsetama, võib tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas muutuda ning vajalikuks võib osutuda annuse muutmise.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsinakaltseet ei olnud teratogeenne manustatuna küülikutele annuses, mis AUC põhjal moodustas 0,4 inimese annust sekundaarse HPT korral (180 mg). Mitte-teratogeenne annus rottidele oli AUC põhjal 4,4 inimese annust sekundaarse HPT korral. Inimese annust 180 mg/päevas 4 korda ületanud annused ei mõjutanud emas- ega isasloomade viljakust (360 mg päevast annust saava väikese patsientide populatsiooni puhul on ohutuspiiriks ligikaudu pool ülaltoodust).

Suurima annuse korral ilmnes rottidel vähene kehakaalu langus ja söömise vähenemine. Rottidel täheldati loote kaalu langust annuste korral, mis põhjustasid emasloomal hüpokaltseemiat. Tsinakaltseet läbis küülikutel platsentaarbarjääri.

Tsinakaltseedit ei ilmnunud mingit genotoksilist või kartsinogeenset potentsiaali. Toksikoloogilistes uuringutes kindlaks tehtud ohutusvahemik on väike loomudelites täheldatud annust piirava hüpokaltseemia tõttu. Toksikoloogilistes ja kartsinogeneesi uuringutes korduvate annuste manustamisel närilistele täheldati katarrakti ja läätse hägunemise teket, kuid seda ei täheldatud koerte ja ahvide puhul ega kliinilistes uuringutes, mille käigus jälgiti katarrakti teket. Teadaolevalt tekib närilistel katarrakt hüpokaltseemia tagajärjel.

In vitro uuringutes olid serotoniini transporteri ja K_{ATP} kanalite IC_{50} väärtused vastavalt 7 ja 12 korda kõrgemad kaltsiumitundliku retseptori EC_{50} väärtusest samades eksperimentaalsetes tingimustes. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid tsinakaltseedi potentsiaalset mõju neile teistele sihtmärkidele ei saa välistada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba räni

Tableti kate

Karnaubavaha	
Opadry II roheline:	(Laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), glütserooltriatsetaat, FD&C sinine (E132), kollane raudoksiid (E172))
Opadry värvitu:	(Hüpromelloos, makrogool)
Opacode must, trükitint:	(Šellak, must raudoksiid (E172))

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blister:	4 aastat.
Pudel:	4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 tabletti Aclar/PVC/PVAc/alumiinium blisteris. Pakendi suurused: 1 blister (14 tabletti), 2 blisterit (28 tabletti) või 6 blisterit (84 tabletti) pakis.

Karpi pakitud kõrgtihedast polüetüleenist (*High Density Polyethylene*, HDPE) polüesterkeermega pudel koos niiskustimava toosiga ning lapseturvalise polüpropüleenist korgiga, millel on isoleertihend. Iga pudel sisaldab 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22. oktoober 2004

10. TEKSTI LABIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>

LISA II

- A. VASTUTAB RAVIMIPARTII VARASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Retseptiravim

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMIOHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ravimiohutusjärelvalvesüsteem

Müügiloa hoidja peab tagama Ravimiohutusjärelvalvesüsteemi toimimise enne ja pärast toote turustamist nagu on kirjeldatud Müügiloa Taotluse Moodul 1.8.1 versioonis 3.

Riskijuhtimisplaan

Müügiloa hoidja kohustub teostama uuendusi ja Riskijuhtimisplaanis kirjeldatud täiendavad ravimiohutusjärelvalve toimingud, vastavalt kokku lepitud Riskijuhtimisplaani versioonile 9.november 2007, mis sisaldub Müügiloa Taotluse Moodulis 1.8.2 ning mistahes järgnevates Riskijuhtimisplaanides, millega Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee (CHMP) on nõustunud.

Vastavuses CHMP juhiseiga inimtervishoius kasutatavate Riskijuhtimissüsteemide kohta peab uuendatud Riskijuhtimisplaani esitama samal ajal järgmise perioodilise ohutusuaruandega (PSUR).

Lisaks peab esitama uuendatud Riskijuhtimisplaani,

- kui saadakse uut informatsiooni, mis võib mõjutada Ohutuskirjeldust, Ravimiohutusjärelvalve Plaani või riski vähendamise toiminguid;
- 60 päeva jooksul pärast tähtsa pöördepunkti saavutamist (ravimiohutusjärelvalves või riski vähendamisel);
- EMEA nõudmisel

Medicinal product no longer authorised

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Medicinal product no longer authorised

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
BLISTERI KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/001-003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 30 mg tablett
Cinacalcet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Dompé Biotec S.p.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Medicinal product no longer authorised

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI
HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Medicinal product no longer authorised

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI
HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD
NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Medicinal product no longer authorised

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
BLISTERI KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUNI

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI
HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/005-007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Medicinal product no longer authorised

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 60 mg tablett
Cinacalcet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Amgen Europe B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Medicinal product no longer authorised

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI
HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Medicinal product no longer authorised

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI
HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD
NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Medicinal product no longer authorised

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
BLISTERI KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/009-011

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 90 mg tablett
Cinacalcet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Dompé Biotec S.p.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Medicinal product no longer authorised

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI
HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/012

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Medicinal product no longer authorised

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parareg 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI
HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD
NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/293/012

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

B. PAKENDI INFOLENT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Parareg 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Parareg 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Parareg 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet (*Cinacalcet*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte

Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.

Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.

Ravim on välja kirjutatud isiklikult teile ja seda ei tohi anda kellelegi teisele. Ravim võib olla teile kahjulik isegi kui haigussümptomid on sarnased.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade

1. Mis ravim on Parareg ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Parareg'i võtmist
3. Kuidas Parareg'i võtta.
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Parareg'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON PARAREG JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Parareg aitab kontrollida parathormooni (PTH), kaltsiumi ja fosfori taset teie organismis. Seda kasutatakse kõrvalkilpnäärmete haiguste raviks. Kõrvalkilpnäärmed on neli väikest nääret kaelal kilpnäärme kõrval ning nad toodavad parathormooni (PTH).

Parareg'i kasutatakse :

- sekundaarse hüperparatüreoidismi raviks dialüüsravi saavatel neeruhaigusega patsientidel.
- kõrge kaltsiumisisalduse (hüperkaltseemia) vähendamiseks veres kõrvalkilpnäärme vähi korral.
- kõrge kaltsiumisisalduse (hüperkaltseemia) vähendamiseks veres primaarse hüperparatüreoidismiga patsientidel, kellel püsib kõrge kaltsiumisisaldus kõrvalkilpnäärme kirurgilise eemaldamise järgselt või näärme eemaldamine ei ole võimalik..

Primaarse ja sekundaarse hüperparatüreoidismi korral toodab kõrvalkilpnääre liigselt PTH-d. See võib põhjustada kaltsiumikadu luudes, mis võib viib luumurdude, südame ja veresoonte häirete, neerukivide, psüühiliste haiguste ja kooma tekkeni.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE PARAREG'I VÕTMIST

Ärge võtke Parareg'i:

- **ÄRGE** võtke Parareg'i kui te olete **allergiline** (ülitundlik) tsinakaltseedi või Parareg'i mõne koostisosa suhtes.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Parareg:

Enne Parareg'i võtmist rääkige oma arstile, kui teil on või on esinenud

- **krambid** (minestamised või tõmbused). Krambioht on suurem inimestel, kellel on varem krampe esinenud.
- **probleemid maksaga**.

Parareg'iga ravi ajal rääkige oma arstile:

- kui te hakkate suitsetama või loobute suitsetamisest, kuna see võib mõjutada Parareg'i toimet.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Palun informeerige oma arsti, kui te võtate järgnevaid ravimeid.

Need võivad mõjutada Parareg'i toimet:

- **naha** ja **seeninfektsioonide** ravimid (ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- **bakteriaalsete infektsioonide** ravimid (telitromütsiin, rifampitsiin);
- **HIV** infektsiooni ja AIDS-i ravimid (ritonavir).

Parareg võib mõjutada järgnevate toimet:

- **depressiooni** ravimid (amitriptüliin, desipramiin, nortriptüliin, klomipramiin ja fluvoksamiin);
- **südame rütmihäirete** ravimid (flekaniid ja propafenoon);
- **kõrgenenud vererõhu** ravimid (metoprolool südamepuudulikkuse korral);
- **bakteriaalsete infektsioonide** ravimid (tsiprofloksatsiin).

Parareg'i võtmine koos toidu ja joogiga

Parareg'i võetakse vahetult pärast sööki.

Rasedus ja imetamine

Öelge alati oma arstile kui olete rase või planeerite rasedust. Parareg'i ei ole uuritud rasedatel. Juhul, kui te olete rase, võib teie arst otsustada ravi muuta, kuna Parareg võib kahjustada loodet.

Ei ole teada, kas Parareg imendub rinnapiima. Teie arst räägib teiega, kui peate katkestama rinnaga toitmise või ravi Parareg'iga.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Parareg ei peaks avaldama mõju teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Pärast Parareg'i võtmist ja enne autojuhtimist või masinate töötamist on soovitatav oodata ning jälgida oma enesetunnet.

Kui teil on talumatus mõnede suhkrute suhtes

Kui arst on öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute talumatus, pidage nõu oma arstiga enne, kui hakkate ravimit võtma.

3. KUIDAS PARAREG'I VÕTTA

Alla 18-aastased lapsed ei tohi Parareg'i võtta.

Võtke Parareg'i alati vastavalt arstilt saadud juhistele. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga. Parareg'i annuse määrab arst.

Parareg'i manustatakse suu kaudu söögi ajal või vahetult pärast sööki. Tablett tuleb neelata tervelt ning neid ei poolitata.

Ravi ajal võetakse teilt regulaarselt vereproove, mille alusel teie arst jälgib ravi edenemist ja vajadusel muudab annust.

Kui teil ravitakse sekundaarset hüperparatüreoidismi

Tavaline algannus on 30 mg (üks tablett) Parareg'i üks kord päevas.

Kui teil ravitakse kõrvalkilpnäärme vähki või primaarset hüperparatüreoidismi

Tavaline algannus on 30 mg (üks tablett) Parareg'i kaks korda päevas.

Kui te võtate Parareg'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Parareg'i rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Parareg'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te unustate Parareg'i võtta, võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Parareg põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased kõrvaltoimed (esinenud rohkem kui 1 Parareg'i võtval inimesel 10-st):

- on iiveldus ja oksendamine; need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ega kesta kaua.

Sagedased kõrvaltoimed (esinenud rohkem kui 1 Parareg'i võtval inimesel 100-st):

- peapööritus,
- tuimus- või kihelustunne (paresteesia),
- söögiisu kadu (anoreksia),
- lihasvalu (müalgia),
- nõrkus (asteenia),
- lööve,
- testosterooni sisalduse langus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinenud rohkem kui 1 Parareg'i võtval inimesel 1000-st):

- krampid,
- seedehäired (düspepsia),

- kõhulahtisus,
- allergilised reaktsioonid.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Rääkige viivitamatult oma arstile kui märkate tuimust või kihelust suu ümbruses, lihasvalu või spasme ja krampe. Need võivad olla liiga madala kaltsiumisisalduse (hüpokaltseemia) nähud.

Väga vähestel südamepuudulikkusega patsientidel on pärast Parareg'i võtmist seisund halvenenud. Väga vähestel nende patsientide hulgast on täheldatud vererõhu langust (hüpotensiooni). Kuna juhtumeid on täheldatud väga harva, ei ole teada, kas need on seotud Parareg'iga või mitte.

5. KUIDAS PARAREG'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravim ei vaja eritingimusi säilitamisel.

Ärge kasutage Parareg'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage Parareg'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ravimeid ei tohi ära vistata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Parareg sisaldab:

Toimeaine on tsinakaltseet. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg, 60 mg või 90 mg tsinkaltseeti (vesinikkloriidina).

Abiained on:

- eelželatiniiseritud maisitärklis,
- mikrokristalne tselluloos,
- povidoon,
- krospovidoon,
- magneesiumstearaat,
- kolloidne veevaba räni.

Tabletid on kaetud

- karnauba vahaga,
- *Opadry* roheline värvaine (sisaldab laktoosmonohüdraati, hüpromelloosi, titaandioksiidi (E171), glütserooltriatsetaati, FD&C sinist (E132), kollast raudoksiidi (E172))
- *Opadry* värvitu (sisaldab hüpromelloosi, makrogooli).

Trükitint sisaldab: vaikvaapa ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Parareg välja näeb ja pakendi sisu

Parareg on heleroheline õhukese polümeerikattega tablett. Tabletid on ovaalsed ning nende ühele küljele on trükitud “30”, “60” või “90” ning teisele küljele “Amgen”.

Parareg on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30 mg, 60 mg või 90 mg õhukese polümeerikattega tablette. Igas blisterpakendis on 14, 28 või 84 tabletti kartongkarbis.

Parareg on saadaval karpi pakendatud pudelites, mis sisaldavad 30 mg, 60 mg või 90 mg õhukese polümeerikattega tablette. Igas karbis on 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Tootja

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

Müügiloo hoidja.

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

Infoleht on viimati koostöölastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised