

Medicinal product no longer authorised

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 30 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

30 mg: Vaaleanvihreitä soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "AMGEN" ja toisella puolella "30".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Loppuvaiheen munuaistautiin liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon dialyysipotilaille.

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

Hyperkalsemian vähentämiseen potilaille, joilla on

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa jakaa.

Maksan vajaatoiminta

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

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

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

Sinakalseetin farmakokineettistä/farmakodynaamista profiilia koskevat tiedot ovat kohdassa 5.1.

Annosta titrattaessa seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava usein, ja aina 1 viikon kuluessa Parareg-hoidon aloittamisesta tai annostuksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä, jos seerumin kalsium laskee viitealueen alapuolelle (ks. kohta 4.4). Samanaikaisesti annettavien fosfaattisitojen ja/tai D-vitamiinivalmisteiden annostusta on säädettävä tarpeen mukaan.

Lapset ja nuoret

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

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

Lapset ja nuoret

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kouristuskohtaukset

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli kroonista munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita, viidellä prosentilla sekä Parareg- että lumeryhmän potilaista oli anamneesissa epileptistyyppinen häiriö tutkimuksen alkaessa. Näissä tutkimuksissa kouristuskohtauksia esiintyi 1,4 prosentilla Parareg-hoitoa saaneista ja 0,4 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Vaikka on epäselvää, mistä ero raportoitujen kouristuskohtausten esiintyvyydessä johtui, merkittävän seerumin kalsiumpitoisuuden laskun tiedetään lisäävän kouristusalttiutta.

Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on todettu yksittäisissä tapauksissa idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten syy-yhteyttä sinakalseettiin ei voitu täysin sulkea pois, ja ne voivat liittyä seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen. Kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota esiintyi 7 prosentilla sinakalseettia ja 12 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista, ja sydämen vajaatoimintaa todettiin 2 prosentilla sinakalseettia tai lumevalmistetta saaneista potilaista.

Seerumin kalsium

Parareg-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan seerumin (albumiinikorjattu) kalsiumpitoisuus on viitealueen alapuolella. Koska sinakalseetti pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta, potilaita on seurattava tarkoin hypokalsemian ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.2). Kun Pararegia annettiin kroonista munuaistautia sairastaville dialyysipotilaille, seerumin kalsium laski arvon 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) alapuolelle 4 prosentilla potilaista. Hypokalsemiatapauksissa seerumin kalsiumpitoisuutta voidaan suurentaa käyttämällä kalsiumia sisältäviä fosfaatinsitoja, D-vitamiinivalmisteita ja/tai muuttamalla dialyysinesteen kalsiumpitoisuutta. Ellei hypokalsemia korjaudu, Parareg-annostusta on pienennettävä tai hoito on lopetettava. Hypokalsemian oireita saattavat olla parasteesia, lihaskipu, lihaskrampit, tetania ja kouristukset.

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

Yleiset

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

Testosteronipitoisuus

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

Maksan vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos Pararegia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai CYP1A2:n estäjien tai induktorien kanssa. Parareg-annostuksen säätö voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos Pararegia annetaan sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkkeiden kanssa, joiden terapeutinen indeksi on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymien

välityksellä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostuksen säätö voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Tupakoitsijoilla sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla pienempi CYP1A2-välitteisen metabolian induktion vuoksi. Annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin sinakalseettihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymillä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa), sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Parareg-annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Pararegia saava potilas aloittaa tai lopettaa sellaisten lääkkeiden käytön, jotka ovat tämän entsyymillä voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsoli, itraconatsoli, telitromysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri) tai indusioijia (esim. rifampisiini) (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Sinakalseetin vaikutus muihin lääkkeisiin

Sytokromi P450 2D6 -entsyymillä (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet: Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, jos Pararegia annetaan yhdessä sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksin on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymillä välityksellä (esim. flekainidi, propafenoni, sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä metoprololi, desipramiini, nortriptyliini, klopiamiini) (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

4.6 Raskaus ja imetys

Sinakalseetin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole klinisiä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Tiineiden rottien ja kaniinien tutkimuksissa ei havaittu alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuneita toksisia vaikutuksia, lukuun ottamatta rotilla havaittua sikiöiden painon laskua annostasoilla, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoille (ks. kohta 5.3.). Pararegia voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Kontrolloiduissa tutkimuksissa annettiin Pararegia 656 potilaalle ja lumevalmistetta 470 potilaalle enintään 6 kuukauden ajan. Yleisimmät raportoitu haittavaikutukset olivat pahoinvointi, jota esiintyi 31 prosentilla Pararegia ja 19 prosentilla lumetta saaneista potilaista, ja oksentelu, jota esiintyi Parareg-ryhmässä 27 prosentilla ja lumeryhmässä 15 prosentilla potilaista. Pahoinvointi ja oksentelu oli useimmilla potilailla lievää tai kohtalaista ja ohimenevää. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pääasiassa pahoinvointi (1 % lumeryhmän ja 5 % sinakalseettiryhmän potilaista) ja oksentelu (< 1 % lumeryhmän ja 4 % sinakalseettiryhmän potilaista).

Alla luetellaan haittavaikutukset eli ne kliinisissä lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa esiintyneet haittapahtumat, joissa näytön perusteella syy-yhteyden sinakalseettihoitoon arvioitiin olevan vähintään mahdollinen ja joita raportoitiin sinakalseettia saaneilla potilailla enemmän kuin lumehoitoa saaneilla. Luokituksessa noudatetaan seuraavaa käytäntöä: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000).

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinaiset: yliherkkyysoireet

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleiset: ruokahaluttomuus

Hermosto:

Yleiset: huimaus, parestesia

Melko harvinaiset: kouristuskohotukset

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: pahoinvointi, oksentelu

Melko harvinaiset: dyspepsia, ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: heikotus (voimattomuus)

Tutkimukset:

Yleiset: hypokalsemia (ks. kohta 4.4), testosteronipitoisuuden lasku (ks. kohta 4.4)

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Pararegin turvallisuusprofiili on näissä potilasryhmissä yleisesti samanlainen kuin kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla. Yleisimmät haittavaikutukset näissä potilasryhmissä olivat pahoinvointi ja oksentelu.

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on todettu yksittäisissä tapauksissa idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pienenemistä sinakalseettia saaneilla potilailla, joiden sydämen toiminta oli heikentynyt.

4.9 Yliannostus

Dialyysipotilaille on annettu turvallisesti annoksia, jotka on titrattu tasolle 300 mg kerran vuorokaudessa.

Pararegin yliannostus voi johtaa hypokalsemiaan. Yliannostustapauksissa on seurattava hypokalsemiaan viittaavia oireita ja löydöksiä, ja hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Koska sinakalseetti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei ole tehokas hoito yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät aineet. ATC-koodi: H05BX01.

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

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

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

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

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

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

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

5.2 Farmakokinetiikka

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen Parareg-annoksen jälkeen.

Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos Parareg otetaan ruoan kanssa, sinakalseetin hyötyosuus suurenee noin 50–80 %. Plasman sinakalseettipitoisuuden suureneminen on riippumaton ruoan rasvapitoisuudesta.

Imeytymisen jälkeen sinakalseettipitoisuudet pienenevät kaksivaiheisesti, ja alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia ja loppuvaiheen puoliintumisaika 30–40 tuntia. Vakaan tilan lääkeainepitoisuus saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä. Sinakalseetin AUC- ja C_{max} -arvot suurenevät lähes lineaarisesti annosalueella 30–180 mg kerran vuorokaudessa. Jos annos oli suurempi kuin 200 mg, imeytyminen satureitui, mikä johtui todennäköisesti huonosta liukoisuudesta. Sinakalseetin farmakokinetiikka ei muutu ajan myötä. Jakautumistilavuus on suuri (noin 1000 litraa), mikä viittaa voimakkaaseen jakautumiseen. Sinakalseetti sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu vain hyvin vähäisessä määrin punasoluihin.

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

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

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

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

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

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

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

Lapset ja nuoret: Sinakalseetin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

In vitro -tutkimuksissa serotoniinin kuljettajan IC₅₀-arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja K_{ATP}-kanavien IC₅₀-arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia sitovan reseptorin EC₅₀-arvo, joka oli saatu samoissa kokeellisissa olosuhteissa. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Sinakalseetin mahdollista vaikutusta näihin sekundaarisiin kohteisiin ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön korollidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

Karnaubavaha

Opadry II vihreä: (Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), glyseroltriasetaatti, indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172))

Opadry kirkas: (Hypromelloosi, makrogoli)

Musta Opacode, painoväri: (Sellakkakiiltoaine (sellakka), musta rautaoksidi (E172))

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 4 vuotta.
Tablettipurkki: 4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Pahvipakkaukseen pakattu polyeteenistä (HDPE) valmistettu tablettipurkki, jossa on kuivatusainesäiliö ja polyesterispiraali sekä polypropeeninen turvakorkki, joka suljettu sitoimällä. Yksi tablettipurkki sisältää 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/001 – 14 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/002 – 28 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/003 – 84 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/004 – 30 tabletin purkki

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22. lokakuuta 2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 60 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

60 mg: Vaaleanvihreitä soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "AMGEN" ja toisella puolella "60".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Loppuvaiheen munuaistautiin liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon dialyysipotilaille.

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

Hyperkalsemian vähentämiseen potilaille, joilla on:

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa jakaa.

Maksan vajaatoiminta

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

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

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

Sinakalseetin farmakokineettistä/farmakodynaamista profiilia koskevat tiedot ovat kohdassa 5.1.

Annosta titrattaessa seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava usein, ja aina 1 viikon kuluessa Parareg-hoidon aloittamisesta tai annostuksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä, jos seerumin kalsium laskee viitealueen alapuolelle (ks. kohta 4.4). Samanaikaisesti annettavien fosfaattisitojen ja/tai D-vitamiinivalmisteiden annostusta on säädettävä tarpeen mukaan.

Lapset ja nuoret

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

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

Lapset ja nuoret

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kouristuskohtaukset

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli kroonista munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita, viidellä prosentilla sekä Parareg- että lumeryhmän potilaista oli anamneesissa epileptistyyppinen häiriö tutkimuksen alkaessa. Näissä tutkimuksissa kouristuskohtauksia esiintyi 1,4 prosentilla Parareg-hoitoa saaneista ja 0,4 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Vaikka on epäselvää, mistä ero raportoitujen kouristuskohtausten esiintyvyydessä johtui, merkittävän seerumin kalsiumpitoisuuden laskun tiedetään lisäävän kouristusalttiutta.

Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on todettu yksittäisissä tapauksissa idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten syy-yhteyttä sinakalseettiin ei voitu täysin sulkea pois, ja ne voivat liittyä seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen. Kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota esiintyi 7 prosentilla sinakalseettia ja 12 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista, ja sydämen vajaatoimintaa todettiin 2 prosentilla sinakalseettia tai lumevalmistetta saaneista potilaista.

Seerumin kalsium

Parareg-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan seerumin (albumiinikorjattu) kalsiumpitoisuus on viitealueen alapuolella. Koska sinakalseetti pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta, potilaita on seurattava tarkoin hypokalsemian ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.2). Kun Pararegia annettiin kroonista munuaistautia sairastaville dialyysipotilaille, seerumin kalsium laski arvon 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) alapuolelle 4 prosentilla potilaista. Hypokalsemiatapauksissa seerumin kalsiumpitoisuutta voidaan suurentaa käyttämällä kalsiumia sisältäviä fosfaatinsitoja, D-vitamiinivalmisteita ja/tai muuttamalla dialyysinesteen kalsiumpitoisuutta. Ellei hypokalsemia korjaudu, Parareg-annostusta on pienennettävä tai hoito on lopetettava. Hypokalsemian oireita saattavat olla parasteesia, lihaskipu, lihaskrampit, tetania ja kouristukset.

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

Yleiset

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

Testosteronipitoisuus

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

Maksan vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos Pararegia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai CYP1A2:n estäjien tai induktorien kanssa. Parareg-annostuksen säätö voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos Pararegia annetaan sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkkeiden kanssa, joiden terapeutinen indeksi on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymillä.

välityksellä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostuksen säätö voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Tupakoitsijoilla sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla pienempi CYP1A2-välitteisen metabolian induktion vuoksi. Annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin sinakalseettihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymillä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa), sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Parareg-annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Pararegia saava potilas aloittaa tai lopettaa sellaisten lääkkeiden käytön, jotka ovat tämän entsyymillä voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri) tai indusoijiä (esim. rifampisiini) (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Sinakalseetin vaikutus muihin lääkkeisiin

Sytokromi P450 2D6 -entsyymillä (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet: Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, jos Pararegia annetaan yhdessä sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksin on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymillä välityksellä (esim. flekainidi, propafenoni, sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä metoprololi, desipramiini, nortriptyliini, klonipramiini) (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

4.6 Raskaus ja imetys

Sinakalseetin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole klinisiä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Tiineiden rottien ja kaniinien tutkimuksissa ei havaittu alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuneita toksisia vaikutuksia, lukuun ottamatta rotilla havaittua sikiöiden painon laskua annostasoilla, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoille (ks. kohta 5.3.). Pararegia voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Kontrolloiduissa tutkimuksissa annettiin Pararegia 656 potilaalle ja lumevalmistetta 470 potilaalle enintään 6 kuukauden ajan. Yleisimmät raportoitu haittavaikutukset olivat pahoinvointi, jota esiintyi 31 prosentilla Pararegia ja 19 prosentilla lumetta saaneista potilaista, ja oksentelu, jota esiintyi Parareg-ryhmässä 27 prosentilla ja lumeryhmässä 15 prosentilla potilaista. Pahoinvointi ja oksentelu oli useimmilla potilailla lievää tai kohtalaista ja ohimenevää. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pääasiassa pahoinvointi (1 % lumeryhmän ja 5 % sinakalseettiryhmän potilaista) ja oksentelu (< 1 % lumeryhmän ja 4 % sinakalseettiryhmän potilaista).

Alla luetellaan haittavaikutukset eli ne kliinisissä lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa esiintyneet haittatapahtumat, joissa näytön perusteella syy-yhteyden sinakalseettihoitoon arvioitiin olevan vähintään mahdollinen ja joita raportoitiin sinakalseettia saaneilla potilailla enemmän kuin lumehoitoa saaneilla. Luokituksessa noudatetaan seuraavaa käytäntöä: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000).

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinaiset: yliherkkyysoireet

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleiset: ruokahaluttomuus

Hermosto:

Yleiset: huimaus, parestesia

Melko harvinaiset: kouristuskohtaukset

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: pahoinvointi, oksentelu

Melko harvinaiset: dyspepsia, ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: heikotus (voimattomuus)

Tutkimukset:

Yleiset: hypokalsemia (ks. kohta 4.4), testosteronipitoisuuden lasku (ks. kohta 4.4)

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Pararegin turvallisuusprofiili on näissä potilasryhmissä yleisesti samanlainen kuin kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla. Yleisimmät haittavaikutukset näissä potilasryhmissä olivat pahoinvointi ja oksentelu.

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on todettu yksittäisissä tapauksissa idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pienenemistä sinakalseettia saaneilla potilailla, joiden sydämen toiminta oli heikentynyt.

4.9 Yliannostus

Dialyysipotilaille on annettu turvallisesti annoksia, jotka on titrattu tasolle 300 mg kerran vuorokaudessa.

Pararegin yliannostus voi johtaa hypokalsemiaan. Yliannostustapauksissa on seurattava hypokalsemiaan viittaavia oireita ja löydöksiä, ja hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Koska sinakalseetti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei ole tehokas hoito yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät aineet. ATC-koodi: H05BX01.

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

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

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

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

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

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

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

5.2 Farmakokinetiikka

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen Parareg-annoksen jälkeen.

Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos Parareg otetaan ruoan kanssa, sinakalseetin hyötyosuus suurenee noin 50–80 %. Plasman sinakalseettipitoisuuden suureneminen on riippumaton ruoan rasvapitoisuudesta.

Imeytymisen jälkeen sinakalseettipitoisuudet pienenevät kaksivaiheisesti, ja alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia ja loppuvaiheen puoliintumisaika 30–40 tuntia. Vakaan tilan lääkeainepitoisuus saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä. Sinakalseetin AUC- ja C_{max} -arvot suurenevät lähes lineaarisesti annosalueella 30–180 mg kerran vuorokaudessa. Jos annos oli suurempi kuin 200 mg, imeytyminen satureitui, mikä johtui todennäköisesti huonosta liukoisuudesta. Sinakalseetin farmakokinetiikka ei muutu ajan myötä. Jakautumistilavuus on suuri (noin 1000 litraa), mikä viittaa voimakkaaseen jakautumiseen. Sinakalseetti sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu vain hyvin vähäisessä määrin punasoluihin.

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

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

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

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

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

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

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

Lapset ja nuoret: Sinakalseetin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

In vitro -tutkimuksissa serotoniinin kuljettajan IC₅₀-arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja K_{ATP}-kanavien IC₅₀-arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia sitovan reseptorin EC₅₀-arvo, joka oli saatu samoissa kokeellisissa olosuhteissa. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Sinakalseetin mahdollista vaikutusta näihin sekundaarisiin kohteisiin ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön korollidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

Karnaubavaha

Opadry II vihreä: (Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), glyseroltriasetaatti, indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172))

Opadry kirkas: (Hypromelloosi, makrogoli)

Musta Opacode, painoväri: (Sellakkakiiltoaine (sellakka), musta rautaoksidi (E172))

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 4 vuotta.
Tablettipurkki: 4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Pahvipakkaukseen pakattu polyeteenistä (HDPE) valmistettu tablettipurkki, jossa on kuivatusainesäiliö ja polyesterispiraali sekä polypropeeninen turvakorkki, joka suljettu sitoimällä. Yksi tablettipurkki sisältää 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/005 – 14 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/006 – 28 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/007 – 84 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/008 – 30 tabletin purkki

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22. lokakuuta 2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 90 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

90 mg: Vaaleanvihreitä soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "AMGEN" ja toisella puolella "90".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Loppuvaiheen munuaistautiin liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon dialyysipotilaille.

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

Hyperkalsemian vähentämiseen potilaille, joilla on:

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa jakaa.

Maksan vajaatoiminta

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

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

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

Sinakalseetin farmakokineettistä/farmakodynaamista profiilia koskevat tiedot ovat kohdassa 5.1.

Annosta titrattaessa seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava usein, ja aina 1 viikon kuluessa Parareg-hoidon aloittamisesta tai annostuksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä, jos seerumin kalsium laskee viitealueen alapuolelle (ks. kohta 4.4). Samanaikaisesti annettavien fosfaattisitojen ja/tai D-vitamiinivalmisteiden annostusta on säädettävä tarpeen mukaan.

Lapset ja nuoret

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

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

Lapset ja nuoret

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kouristuskohtaukset

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli kroonista munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita, viidellä prosentilla sekä Parareg- että lumeryhmän potilaista oli anamneesissa epileptistyyppinen häiriö tutkimuksen alkaessa. Näissä tutkimuksissa kouristuskohtauksia esiintyi 1,4 prosentilla Parareg-hoitoa saaneista ja 0,4 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Vaikka on epäselvää, mistä ero raportoitujen kouristuskohtausten esiintyvyydessä johtui, merkittävän seerumin kalsiumpitoisuuden laskun tiedetään lisäävän kouristusalttiutta.

Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on todettu yksittäisissä tapauksissa idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten syy-yhteyttä sinakalseettiin ei voitu täysin sulkea pois, ja ne voivat liittyä seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen. Kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota esiintyi 7 prosentilla sinakalseettia ja 12 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista, ja sydämen vajaatoimintaa todettiin 2 prosentilla sinakalseettia tai lumevalmistetta saaneista potilaista.

Seerumin kalsium

Parareg-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan seerumin (albumiinikorjattu) kalsiumpitoisuus on viitealueen alapuolella. Koska sinakalseetti pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta, potilaita on seurattava tarkoin hypokalsemian ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.2). Kun Pararegia annettiin kroonista munuaistautia sairastaville dialyysipotilaille, seerumin kalsium laski arvon 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) alapuolelle 4 prosentilla potilaista. Hypokalsemiatapauksissa seerumin kalsiumpitoisuutta voidaan suurentaa käyttämällä kalsiumia sisältäviä fosfaatinsitoja, D-vitamiinivalmisteita ja/tai muuttamalla dialyysinesteen kalsiumpitoisuutta. Ellei hypokalsemia korjaudu, Parareg-annostusta on pienennettävä tai hoito on lopetettava. Hypokalsemian oireita saattavat olla parasteesia, lihaskipu, lihaskrampit, tetania ja kouristukset.

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

Yleiset

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

Testosteronipitoisuus

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

Maksan vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, jos Pararegia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai CYP1A2:n estäjien tai induktorien kanssa. Parareg-annostuksen säätö voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos Pararegia annetaan sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkkeiden kanssa, joiden terapeutinen indeksi on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymillä.

välityksellä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostuksen säätö voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Tupakoitsijoilla sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla pienempi CYP1A2-välitteisen metabolian induktion vuoksi. Annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin sinakalseettihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymillä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa), sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Parareg-annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Pararegia saava potilas aloittaa tai lopettaa sellaisten lääkkeiden käytön, jotka ovat tämän entsyymillä voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsoli, itraconatsoli, telitromysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri) tai indusoijiä (esim. rifampisiini) (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Sinakalseetin vaikutus muihin lääkkeisiin

Sytokromi P450 2D6 -entsyymillä (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet: Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, jos Pararegia annetaan yhdessä sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen indeksin on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymillä välityksellä (esim. flekainidi, propafenoni, sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävä metoprololi, desipramiini, nortriptyliini, klopiamiini) (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

4.6 Raskaus ja imetys

Sinakalseetin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole klinisiä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Tiineiden rottien ja kaniinien tutkimuksissa ei havaittu alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuneita toksisia vaikutuksia, lukuun ottamatta rotilla havaittua sikiöiden painon laskua annostasoilla, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoille (ks. kohta 5.3.). Pararegia voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Kontrolloiduissa tutkimuksissa annettiin Pararegia 656 potilaalle ja lumevalmistetta 470 potilaalle enintään 6 kuukauden ajan. Yleisimmät raportoitu haittavaikutukset olivat pahoinvointi, jota esiintyi 31 prosentilla Pararegia ja 19 prosentilla lumetta saaneista potilaista, ja oksentelu, jota esiintyi Parareg-ryhmässä 27 prosentilla ja lumeryhmässä 15 prosentilla potilaista. Pahoinvointi ja oksentelu oli useimmilla potilailla lievää tai kohtalaista ja ohimenevää. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pääasiassa pahoinvointi (1 % lumeryhmän ja 5 % sinakalseettiryhmän potilaista) ja oksentelu (< 1 % lumeryhmän ja 4 % sinakalseettiryhmän potilaista).

Alla luetellaan haittavaikutukset eli ne kliinisissä lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa esiintyneet haittatapahtumat, joissa näytön perusteella syy-yhteyden sinakalseettihoitoon arvioitiin olevan vähintään mahdollinen ja joita raportoitiin sinakalseettia saaneilla potilailla enemmän kuin lumehoitoa saaneilla. Luokituksessa noudatetaan seuraavaa käytäntöä: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000).

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinaiset: yliherkkyysoireet

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleiset: ruokahaluttomuus

Hermosto:

Yleiset: huimaus, parestesia

Melko harvinaiset: kouristuskohotukset

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: pahoinvointi, oksentelu

Melko harvinaiset: dyspepsia, ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: heikotus (voimattomuus)

Tutkimukset:

Yleiset: hypokalsemia (ks. kohta 4.4), testosteronipitoisuuden lasku (ks. kohta 4.4)

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Pararegin turvallisuusprofiili on näissä potilasryhmissä yleisesti samanlainen kuin kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla. Yleisimmät haittavaikutukset näissä potilasryhmissä olivat pahoinvointi ja oksentelu.

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on todettu yksittäisissä tapauksissa idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pienenemistä sinakalseettia saaneilla potilailla, joiden sydämen toiminta oli heikentynyt.

4.9 Yliannostus

Dialyysipotilaille on annettu turvallisesti annoksia, jotka on titrattu tasolle 300 mg kerran vuorokaudessa.

Pararegin yliannostus voi johtaa hypokalsemiaan. Yliannostustapauksissa on seurattava hypokalsemiaan viittaavia oireita ja löydöksiä, ja hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Koska sinakalseetti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei ole tehokas hoito yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäkilpirauhasen toimintaa estävät aineet. ATC-koodi: H05BX01.

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Sekundaarinen hyperparatyreoosi

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

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

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

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

Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

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

5.2 Farmakokinetiikka

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen Parareg-annoksen jälkeen.

Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos Parareg otetaan ruoan kanssa, sinakalseetin hyötyosuus suurenee noin 50–80 %. Plasman sinakalseettipitoisuuden suureneminen on riippumaton ruoan rasvapitoisuudesta.

Imeytymisen jälkeen sinakalseettipitoisuudet pienenevät kaksivaiheisesti, ja alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia ja loppuvaiheen puoliintumisaika 30–40 tuntia. Vakaan tilan lääkeainepitoisuus saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä. Sinakalseetin AUC- ja C_{max} -arvot suurenevat lähes lineaarisesti annosalueella 30–180 mg kerran vuorokaudessa. Jos annos oli suurempi kuin 200 mg, imeytyminen satureitui, mikä johtui todennäköisesti huonosta liukoisuudesta. Sinakalseetin farmakokinetiikka ei muutu ajan myötä. Jakautumistilavuus on suuri (noin 1000 litraa), mikä viittaa voimakkaaseen jakautumiseen. Sinakalseetti sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu vain hyvin vähäisessä määrin punasoluihin.

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

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

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

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

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

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

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

Lapset ja nuoret: Sinakalseetin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

In vitro -tutkimuksissa serotoniinin kuljettajan IC₅₀-arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja K_{ATP}-kanavien IC₅₀-arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia sitovan reseptorin EC₅₀-arvo, joka oli saatu samoissa kokeellisissa olosuhteissa. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Sinakalseetin mahdollista vaikutusta näihin sekundaarisiin kohteisiin ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön korollidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

Karnaubavaha

Opadry II vihreä: (Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), glyseroltriasetaatti, indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172))

Opadry kirkas: (Hypromelloosi, makrogoli)

Musta Opacode, painoväri: (Sellakkakiiltoaine (sellakka), musta rautaoksidi (E172))

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 4 vuotta.
Tablettipurkki: 4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Pahvipakkaukseen pakattu polyeteenistä (HDPE) valmistettu tablettipurkki, jossa on kuivatusainesäiliö ja polyesterispiraali sekä polypropeeninen turvakorkki, joka suljettu sitoimällä. Yksi tablettipurkki sisältää 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/009 – 14 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/010 – 28 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/011 – 84 tabletin pahvikotelo
EU/1/04/293/012 – 30 tabletin purkki

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22. lokakuuta 2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 esitetyn version 3 mukainen lääketurvajärjestelmä on käytössä ja toimii ennen kuin valmiste tuodaan markkinoille ja valmisteen ollessa markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.2. esitetyn riskinhallintasuunnitelman version 1.11.2007 ja kaikkien myöhempien ihmislääkekomitean (CHMP) hyväksymien riskinhallintasuunnitelman päivitysten mukaiset tutkimukset ja muut lääketurvasuunnitelmassa yksilöidyt lääketurvatoimet.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma on toimitettava yhtäikaa seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa ihmislääkkeiden riskinhallintajärjestelmää koskevan CHMP:n ohjeen mukaisesti.

Lisäksi päivitetty riskinhallintasuunnitelma on toimitettava

- kun saadaan uutta tietoa, joka voi vaikuttaa nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskien minimoimiseen tähtääviin toimenpiteisiin,
- 60 vuorokauden kuluessa tärkeän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimoimiseen liittyvän) osatavoitteen (milestone) saavuttamisesta,
- Euroopan lääkeviraston (EMA) pyynnöstä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
84 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/001 – 14 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/293/002 – 28 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/293/003 – 84 tabletin pahvikotelo

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 30 mg tabletti
Cinacalcet

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Dompé Biotec S.p.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Medicinal product no longer authorised

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
TABLETTIPURKKI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
TABLETTIPURKIN KOTELO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
84 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/005 – 14 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/293/006 – 28 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/293/007 – 84 tabletin pahvikotelo

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 60 mg tabletti
Cinacalcet

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Dompé Biotec S.p.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Medicinal product no longer authorised

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
TABLETTIPURKKI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/008

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
TABLETTIPURKIN KOTELO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/008

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
84 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/009 – 14 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/293/010 – 28 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/293/011 – 84 tabletin pahvikotelo

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 90 mg tabletti
Cinacalcet

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Dompé Biotec S.p.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Medicinal product no longer authorised

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
TABLETTIPURKKI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/012

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
TABLETTIPURKIN KOTELO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parareg 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cinacalcet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/293/012

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Parareg 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Parareg 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Parareg 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sinakalseetti

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemaasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Parareg on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Pararegia
3. Miten Parareg otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pararegin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PARAREG ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Parareg on tarkoitettu:

- sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon munuaistautia sairastaville dialyysipotilaille.
- lisäkilpirauhasen syöpää sairastavien potilaiden veren suuren kalsiumpitoisuuden (hyperkalsemia) pienentämiseen.
- primaarista hyperparatyreoosia sairastavien potilaiden veren suuren kalsiumpitoisuuden (hyperkalsemian) pienentämiseen, jos kalsiumarvot ovat edelleen korkeat lisäkilpirauhasen poiston jälkeen tai ellei lisäkilpirauhasen poisto ole mahdollinen.

Primaarisessa ja sekundaarisessa hyperparatyreoosissa lisäkilpirauhaset tuottavat liikaa lisäkilpirauhashormonia. Tämä voi johtaa kalsiumin menetykseen luustosta, mikä voi aiheuttaa luukipuja ja luunmurtumia, sydän- ja verisuonisairauksia, munuais kivien muodostumista, psyykkisiä oireita ja tajuttomuutta.

2. ENNEN KUIN OTAT PARAREGIA

Älä ota Pararegia

- **ÄLÄ** ota Pararegia, jos olet **allerginen** (yliherkkä) sinakalseetille tai Pararegin jollekin muulle aineelle.

Ole erityisen varovainen Pararegin suhteen

Ennen kuin aloitat Pararegin käytön, kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut

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

Kerro lääkärillesi, jos Parareg-hoidon aikana:

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärillesi, jos käytät seuraavia lääkkeitä.

Nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Pararegin tehoon:

- **iho- ja sieni-infaktioiden** hoitoon käytettävät lääkkeet (ketokonatsoli, itakonatsoli, vorikonatsoli),
- **bakteeri-infaktioiden** hoitoon käytettävät antibiootit (telitromysiini, rifampisiini),
- **HIV-infektion ja AIDSin** hoitoon käytettävät lääkkeet (ritonaviiri).

Parareg voi vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon:

- **masennuksen** hoitoon käytettävät lääkkeet (amitriptyliini, desipramiini, nortriptyliini, klomipramiini ja fluvoksamiini),
- **sydämen rytmihäiriöiden** hoitoon käytettävät lääkkeet (flekainidi ja propafenoni),
- **verenpainelääkkeet** (metoprololi, kun sitä käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon),
- **bakteeri-infaktioiden** hoitoon käytettävä antibiootti (siprofloksasiini).

Pararegin otto ruoan ja juoman kanssa

Parareg otetaan ruoan kanssa tai heti ruoan jälkeen.

Raskaus ja imetys

Kerro aina lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Pararegin käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. Lääkäri voi päättää muuttaa hoitoasi, jos tulet raskaaksi, sillä Parareg saattaa vahingoittaa sikiötä.

Ei tiedetä erittykö Parareg äidinmaitoon. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, pitäisikö joko imettäminen tai Parareg-hoito lopettaa.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Parareg-hoidon ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Sinun kannattaa kuitenkin ensin odottaa, millaisia tuntemuksia Parareg aiheuttaa, ennen kuin ajat tai käytät koneita Pararegin ottamisen jälkeen.

Jos sinulla on jonkin sokerin imeytymishäiriö

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

3. MITEN PARAREG OTETAAN

Alle 18-vuotiaat lapset eivät saa ottaa Pararegia.

Ota Pararegia juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Pararegia sinun on otettava.

Parareg otetaan suun kautta ruoan kanssa tai heti ruoan jälkeen. Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa jakaa.

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

Jos saat hoitoa sekundaariseen hyperparatyreoosiin

Pararegin tavanomainen aloitusannos on 30 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa.

Jos saat hoitoa lisäkilpirauhasen syöpään tai primaariseen hyperparatyreoosiin

Pararegin tavanomainen aloitusannos on 30 mg (yksi tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Pararegia kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut enemmän Pararegia kuin sinun pitäisi.

Jos unohtat ottaa Pararegin

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

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

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli yhdellä kymmenestä Parareg-hoitoa saaneesta potilaasta):

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

Yleiset haittavaikutukset (yli yhdellä sadasta Parareg-hoitoa saaneesta potilaasta):

- huimaus
- puutumisen tai pistelyn tuntemukset (parestesia)
- ruokahaluttomuus
- lihaskipu
- heikkous (voimattomuus)
- ihottuma
- testosteronipitoisuuden pieneneminen

Melko harvinaiset haittavaikutukset (yli yhdellä tuhannesta Parareg-hoitoa saaneesta potilaasta):

- kouristuskohotukset
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- ripuli

- allerginen reaktio (yliherkkyys)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, **tai kokemasi haittavaikutus on vakava**, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Jos havaitset puutumista tai pistelyä suun ympärillä, lihassärkyä tai suonenvetoa ja kouristuskohauksia, **kerro niistä heti lääkärillesi**. Nämä oireet voivat viitata liian pieneen veren kalsiumpitoisuuteen (hypokalsemiaan).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu hyvin harvoin vajaatoiminnan pahenemista Pararegin käytön jälkeen. Myös verenpaineen laskua (hypotensiota) on todettu hyvin pienellä osalla näistä potilaista. Tapaukset ovat olleet niin harvinaisia, ettei voida varmasti tietää, ovatko ne johtuneet Pararegista.

5. PARAREGIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Pararegia ulkopakkauksessa ja läpipainolevyissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. (tai) Älä käytä Pararegia ulkopakkauksessa tai lääkepurkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP.) jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Parareg sisältää

Vaikuttava aine on sinakalseetti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg, 60 mg tai 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

Muut aineet ovat:

- Esigelatinoitu maissitärkelys
- Mikrokiteinen selluloosa
- Povidoni
- Krospovidoni
- Magnesiumstearaatti
- Vedetön kolloidinen piidioksidi.

Tablettien päällysteen aineet ovat:

- Karnaubavaha
- Opadry vihreä (sisältää laktoosimonohydraattia, hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), glyseroltriasetaattia, indigokarmiinia (E132), keltaista rautaoksidia (E172))
- Opadry kirkas (sisältää hypromelloosia, makrogolia)

Painoväri sisältää: sellakkakiiltoainetta (sellakkaa), mustaa rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Valmistaja:

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

Myyntiluvan haltija:

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised