

Medicinal product no longer authorised

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Parareg 30 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30 mg cinakalcet tablettánként (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

30 mg: Világoszöld, ovális, filmbevonatú tabletták "AMGEN" jelöléssel az egyik oldalon és "30" megjelöléssel a másik oldalon.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A szekunder hyperparathyreosis (HPT) kezelése végstádiumú veselégtelenségben (ESRD [end-stage renal disease]) szenvedő betegekben, fenntartó dialízis terápia esetén.

A Parareg alkalmazható olyan terápiás gyakorlat részeként, amely szükség esetén foszfátkötő szereket és/vagy D-vitamin szteroloikat foglalhat magában (lásd 5.1 pont).

Hypercalcaemia csökkentése:

- a mellékpajzsmirigy-karcinómában szenvedő betegeknél.
- a primer hyperparathyreosis-ban szenvedő betegeknél, akiknél a szérum kalcium szintek alapján (ahogy az a vonatkozó kezelési protokollokban meghatározásra került) a parathyroidectomy javallt lenne, de az klinikailag nem megfelelő / nem kivitelezhető, vagy ellenjavallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Szájon át történő alkalmazásra. Javasolt a Parareg-et étkezés közben vagy röviddel azt követően bevenni, mivel vizsgálatok során kimutatták, hogy a cinakalcet biohasznosulása étkezés során történő bevétel mellett fokozódik (lásd 5.2. pont). A tablettákat egészben kell bevenni és nem szabad kisebb részekre osztani.

Májkárosodás

Nem szükséges a kezdő adag módosítása, de a mérsékelt, ill. súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket a dózisemelés és a fenntartó kezelés során szoros orvosi ellenőrzésben kell részesíteni (lásd a 4.4 és 5.2 pontokat).

Szekunder hyperparathyreosis

Felnőttek és időskorúak (> 65 év)

A javasolt kezdő dózis felnőtteknek naponta egyszer 30 mg. A Parareg adagját 2-4 hetes időközönként kell titrálni a napi egyszeri 180 mg maximális dóziséig, a dializált betegekben elérendő, az intakt PTH (iPTH) assay segítségével meghatározott 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) parathormon (PTH) cél-

koncentráció eléréséhez. A PTH értékeket a Parareg bevitelét követően legalább 12 órával kell meghatározni. A kezelés során be kell tartani az aktuálisan érvényes terápiás irányelveket.

A PTH értékét a Parareg kezelés megkezdése vagy dózisének megváltoztatása után 1-4 héttel meg kell határozni. A PTH ellenőrzésére a fenntartó kezelés alatt mintegy 1-3 havonta van szükség. A PTH koncentrációjának meghatározására vagy intakt PTH (iPTH), vagy biointakt PTH (biPTH) assayt lehet alkalmazni; a Parareg kezelés nem változtatja meg az iPTH és a biPTH közötti összefüggést.

A cinakalcet farmakokinetikai ill. farmakodinámiás (PK/PD) jellemzőit lásd az 5.1. pontban.

A dózisztitrálás alatt a szérum kalcium-koncentrációját gyakran kell ellenőrizni, a Parareg kezelés megkezdése vagy dózisének megváltoztatása után 1 héten belül. A szükséges fenntartó dózis elérését követően a szérum kalcium-koncentrációt kb. havonta kell meghatározni. Amennyiben a szérum kalcium-koncentráció a normál tartomány alá csökkenne, meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket (lásd 4.4. pont). Az egyidejűleg foszfátkötő szerekkel és/vagy D-vitamin szterolokkal folytatott terápiát szükség szerint módosítani kell.

Gyermekek és serdülőkorúak

A készítmény biztonságosságát és hatékonyságát 18 éven aluli betegekben eddig még nem tanulmányozták.

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

Felnőttek és időskorúak (> 65 év)

A Parareg javasolt kezdő dózisa felnőtteknek naponta kétszer 30 mg. A Parareg adagolását a szérum kalcium-koncentráció normalizálása érdekében 2-4 hetes időközönként kell növelni a következő adagolási lépések szerint: naponta kétszer 30 mg, naponta kétszer 60 mg, naponta kétszer 90 mg, naponta háromszor vagy négyszer 90 mg, ahogyan az szükséges a szérum kalcium értéknek a normálérték felső határára vagy az alá történő csökkentéséhez. A klinikai vizsgálatokban a maximális dózis naponta négyszer 90 mg volt.

A Parareg kezelés megkezdésétől vagy alkalmazott dózisének megváltoztatásától számított 1 héten belül meg kell határozni a szérum kalcium-koncentrációt. A szükséges fenntartó dózis elérését követően a szérum kalcium-koncentrációt 2-3 havonta kell meghatározni. A Parareg adag maximumra emelését követően a szérum kalciumszintet rendszeresen ellenőrizni kell; ha nem sikerül fenntartani a szérum kalcium értékek klinikailag releváns mértékű csökkenését, meg kell fontolni a Parareg kezelés abbahagyását (lásd 5.1. pont).

Gyermekek és serdülőkorúak

A készítmény biztonságosságát és hatékonyságát 18 éven aluli betegekben eddig még nem tanulmányozták.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Konvulzív görcsrohamok

Három olyan klinikai vizsgálatban, amelyeket dializált krónikus vesebetegek körében végeztek, mind a Parareg, mind a placebo csoport tagjainak öt százaléka számolt be kórtörténetében konvulzív görcsrohamokról a kiinduláskor. Ezekben a vizsgálatokban a Parareg-gel kezelt betegek 1,4%-ában, míg a placebóval kezelt betegek 0,4%-ában észleltek görcsrohamokat. Nem tisztázott, hogy mi a görcsroha-

mok gyakorisága terén jelentett különbség alapja, de a szérumszám kalcium-koncentráció szignifikáns csökkenése következtében a görbszküszöb alacsonyabbá válik.

Hipotenzió és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása

A posztmarketing biztonságossági ellenőrzések során károsodott kardiális funkciójú betegeknel egyedülálló, idioszinkráziás esetekben előfordult hipotenzió és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása, ahol nem lehetett teljesen kizárni, hogy az események összefüggésben álltak a cinakalcet alkalmazásával, és amelyeket valószínűleg elősegített az alacsony szérumszám kalciumszint. A klinikai vizsgálati adatok szerint a hipotenzió a cinakalcet-et kapó betegek 7%-ában, és a placebo-t kapó betegek 12%-ában fordult elő, a szívelégtelenség pedig a cinakalcet-et vagy placebo-t kapó betegek 2%-ában.

Szérumszám kalcium

A Parareg kezelést nem szabad megkezdeni olyan betegek esetében, akiknek (albuminra korrigált) szérumszám kalcium-koncentrációja a normál tartomány alsó határa alatt van. Mivel a cinakalcet csökkenti a kalcium szérumszintjét, a betegek gondosan ellenőrizni kell a hypocalcaemia esetleges előfordulása tekintetében (lásd 4.2. pont). Azokban a dializált krónikus vesebetegekben, akik Parareg kezelésben részesültek, a szérumszám kalcium-koncentráció értéke 4% esetében volt alacsonyabb, mint 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Hypocalcaemia bekövetkezése esetén kalciumot tartalmazó foszfátkötő szerek, D-vitamin szterolok és/vagy a dializáló oldat kalcium-koncentrációjának korrigálása segítségével lehet emelni a kalcium szérumszintjét. Amennyiben a hypocalcaemia továbbra is fennmarad, csökkenteni kell a Parareg dózist, vagy abba kell hagyni annak alkalmazását. A hypocalcaemia lehetséges megjelenési formái közé tartozhatnak a különféle érzékszavarok, izomfájdalmak, izomgörcsök, tetánia és konvulziók.

A cinakalcet alkalmazása nem javasolt nem dializált, krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknel. A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a cinakalcet-tel kezelt nem dializált, krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknel nagyobb a hypokalcémia (<8,4 mg/dl [2,1 mmol/l] szérumszám kalciumszint) kockázata, a cinakalcet-tel kezelt, dializált krónikus vesebetegségben szenvedő betegekkel összehasonlítva, valószínűleg az alacsonyabb kiindulási kalciumszintnek és/vagy a maradék vese-funkció meglétének köszönhetően.

Általános

Adinamiás csontelváltozások felidőhetnek ki, ha a krónikus szuppresszió miatt az iPTH segítségével mért PTH-koncentráció tartósan a normál tartomány felső határának másfélszerese alá csökken. Amennyiben a Parareg kezelésben részesülő betegekben a PTH-koncentráció a javasolt céltartomány alá csökken, a Parareg és/vagy a D-vitamin szterolok dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést abba kell hagyni.

Tesztoszteron-koncentráció

A tesztoszteron-koncentráció értéke végstádiumú vesebetegségben szenvedőkben gyakran található a normál tartomány alatt. Egy dializált, végstádiumú vesebetegek bevonásával elvégzett vizsgálatban 6 hónap elteltével a szabad tesztoszteron-koncentráció csökkenésének középértéke 31,3% volt a Parareg-gel kezelt betegek esetében, míg 16,3% a placebo-csoportban. Ezen vizsgálat nyílt típusú meghosszabbítása egy 3 éves periódus alatt nem igazolta sem a szabad, sem a teljes tesztoszteron-koncentráció további csökkenését a Parareg-gel kezelt betegeknel. A szérumszám tesztoszteron-koncentráció említett csökkenéseinek klinikai jelentősége nem ismeretes.

Májelégtelenség

A cinakalcet plazmakoncentrációja mérsékelt ill. súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh osztályozás) potenciálisan akár 2-4-szeresére is megnövekedhet, ezért az ilyen betegek esetében a Parareg óvatosan alkalmazandó és a kezelés során szoros ellenőrzés szükséges (lásd a 4.2 és az 5.2 pontokat).

Kölcsönhatások

A Parareg erős CYP3A4 és/vagy CYP1A2 gátlószerekkel vagy induktorokkal történő együttes adása-
kor megfelelő körültekintéssel kell eljárni. Az ilyen esetekben szükségessé válhat a Parareg dózisának
módosítása (lásd 4.5 pont).

Megfelelő körültekintéssel kell eljárni, ha a Parareg alkalmazása mellett egyénileg titrált, keskeny
terápiás indexszel rendelkező olyan gyógyszerkészítményeket is adagolnak, amelyek lebontását első-
sorban a CYP2D6 enzim végzi. Szükségessé válhat az egyidejűleg alkalmazott készítmények adagjá-
nak módosítása (lásd 4.5 pont).

A cinakalcet plazmaszintje alacsonyabb lehet dohányzókban a CYP1A2 által közvetített metabolizmus
indukciója következtében. Az adag módosítása válhat szükségessé, ha a beteg dohányozni kezd, vagy
abbahagyja a dohányzást a cinakalcet kezelés során (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerkészítmények hatása a cinakalcetre

A cinakalcet metabolizációját részben a CYP3A4 enzim végzi. A CYP3A4 erős blokkolójaként ismert
ketokonazollal napi kétszeri 200 mg adagban történt egyidejű alkalmazás következtében a cinakalcet
koncentrációja megközelítőleg kétszeresére emelkedett. A Parareg dózisának módosítása válhat szük-
séggé az olyan esetekben, amikor a Parareg kezelésben részesülő betegnek ennek az enzimnek valami-
lyen erős gátlószerevel (pl. ketokonazol, itraconazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir) vagy
indukálószerevel (pl. rifampicin) kezdik el kezelni, vagy az ilyen kezelés abbahagyására kerül sor
(lásd 4.4 pont).

Az in vitro adatok alapján a cinakalcet részben a CYP1A2 által metabolizálódik. A dohányzás indu-
kálja a CYP1A2-t; a megfigyelések szerint a cinakalcet clearance-e 36-38%-kal magasabb volt do-
hányzókban, mint nemdohányzókban. A CYP1A2 gátlóknak (pl. fluvoxamin, ciprofloxacin) a
cinakalcet plazmaszintjére kifejtett hatását nem tanulmányozták. Az adag módosítása válhat szükse-
gessé, ha a beteg dohányozni kezd, vagy abbahagyja a dohányzást, ill. egy erős CYP1A2 gátlóval vég-
zett egyidejű kezelést elindítása vagy abbahagyása esetén.

Kalcium-karbonát: A kalcium-karbonát (egyszeri 1500 mg adag) együttes adagolása nem gyakorolt
befolyást a cinakalcet farmakokinetikájára.

Sevelamer: A sevelamer (2400 mg naponta háromszor) együttes adagolása nem változtatta meg a
cinakalcet farmakokinetikáját.

Pantoprazol: A pantoprazol (napi egyszeri 80 mg) együttes adagolása nem változtatta meg a
cinakalcet farmakokinetikáját.

A cinakalcet hatása más gyógyszerkészítményekre

A CYP2D6 (CYP2D6) enzim által metabolizált gyógyszerkészítmények: a cinakalcet a CYP2D6
enzim erős gátlószere. A párhuzamosan alkalmazott gyógyszerkészítmények dózisainak korrekciója
válhat szükségessé abban az esetben, ha a Parareg alkalmazása mellett individuálisan titrált, keskeny
terápiás indexszel rendelkező olyan gyógyszerkészítményeket is adagolnak, amelyek lebontását első-
sorban a CYP2D6 enzim végzi (pl. flecainid, propafenon, szívelégtelenség esetén alkalmazott
metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin) (lásd 4.4. pont).

Dezipramin: Napi egyszeri 90 mg cinakalcet egyidejű alkalmazása 50 mg dezipraminnal, ami egy,
döntően a CYP2D6 által metabolizált triciklikus antidepresszáns, jelentősen, 3,6-szeresére emelte a
dezipramin expozíciót (90%-os CI 3,0, 4,4) az extenzív CYP2D6 metabolizáló egyénekben.

Warfarin: A cinakalcet többszörös orális adagjai nem gyakoroltak befolyást a warfarin farmakokinetikájára vagy farmakodinámiájára (a protrombin-idő és a VII. véralvadási faktor meghatározása alapján).

A cinakalcet R- vagy S-warfarinra gyakorolt hatásának hiánya, valamint a betegeknek történt többszöri adagolás következtében fellépő auto-indukció elmaradása azt jelzi, hogy a cinakalcet nem induktora a CYP3A4, CYP1A2 vagy CYP2C9 izoenzimeknek emberben.

Midazolám: A cinakalcet (90 mg) és a szájon át adott, CYP3A4- és CYP3A5-szubsztrát midazolám (2 mg) együttes alkalmazása nem változtatta meg a midazolám farmakokinetikáját. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a cinakalcet nincs hatással a CYP3A4 és a CYP3A5 által metabolizált gyógyszercsoportokra, pl. bizonyos immunszuppresszánsokra, beleértve a ciklosporint és a takrolimuszt.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs klinikai adat a cinakalcet tekintetében. Az állati kísérletek nem utalnak a terhességet, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A vizsgálatok során nem figyeltek meg az embrióra/magzatra kifejtett toxicitást, kivéve patkányokban a magzat súlyának csökkenését, mely olyan dózisok esetén fordult elő, amelyek az anyára nézve is toxikusak voltak (lásd 5.3 pont). A Parareg terhesség alatt csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot fenyegető potenciális kockázatokat.

Nem ismeretes, hogy a cinakalcet kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A cinakalcet szoptató patkányokban magas tej per plazma aránnyal választódik ki az anyatejbe. Gondos haszon/kockázat kiértékelés után kell dönten a szoptatás vagy a Parareg kezelés abbahagyásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásaival kapcsolatos vizsgálatokat eddig még nem végeztek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Szekunder hyperparathyreosis

A kontrollált vizsgálatokból származó adatok 656 olyan betegre terjednek ki, akik Parareg, illetve 470 olyan betegre, akik placebo kezelésben részesültek maximum 6 hónapon keresztül. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás a hányinger és hányás volt, amely sorrendben a Parareg-gel kezelt betegek 31%-át és a placebóval kezelt 19%-át, illetve a Parareg-gel kezelt betegek 27%-át és a placebóval kezelt 15%-át érintette. A betegek többsége esetében a hányinger és a hányás enyhe-mérsékelt súlyosságúak, átmeneti jellegű volt. A kezelés nemkívánatos hatás miatti abbahagyásának fő oka hányinger (1% placebo; 5% cinakalcet) és hányás (< 1% placebo; 4% cinakalcet) volt.

Az alábbi felsorolt mellékhatások – amelyek közé azok a nemkívánt események tartoznak, amelyeket a kettős-vak klinikai vizsgálatok során, az összefüggőség legalaposabb bizonyítékokra támaszkodó értékelése alapján legalább esetlegesen a cinakalcet kezelésnek tulajdoníthatónak értékeltek, és amelyek a placebo csoportban tapasztaltat meghaladó mértékben fordultak elő -, az alábbi konvenciónak megfelelően szerepelnek: nagyon gyakori (> 1/10); gyakori (> 1/100, < 1/10); nem gyakori (> 1/1000, < 1/100); ritka (> 1/10 000, < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000).

Immunrendszeri betegségek

Nem gyakori: túlérzékenységi reakciók

Anyagcsere és táplálkozási betegségek

Gyakori: anorexia.

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: szédülés, paraesthesia.

Nem gyakori: konvulzív görcsrohamok.

Emésztőrendszeri betegségek

Nagyon gyakori: hányinger, hányás.

Nem gyakori: dyspepsia, hasmenés.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: kiütés.

Vázizom és kötőszöveti betegségek

Gyakori: myalgia.

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: asthenia.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Gyakori: hypocalcaemia (lásd 4.4 pont), csökkent tesztoszteronszint (lásd 4.4 pont).

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

A Parareg biztonsági profilja ezekben a betegpopulációkban általában összhangban van a krónikus vesebetegségben szenvedők esetében megfigyelttel. Ezekben a betegpopulációkban mellékhatásként leggyakrabban hányinger és hányás jelentkezett.

Posztmarketing tapasztalat

A posztmarketing biztonságossági ellenőrzések során egyedülálló, idioszinkráziás esetekben előfordult hipotenzio és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása cinakalcet-tel kezelt, károsodott kardiális funkciójú betegeknél.

4.9 Túlادagolás

Dialíziskezelésben részesülő betegekben napi egyszeri 300 mg-ig megnövelt dózisokat biztonságosan alkalmaztak.

A Parareg túlادagolása hypocalcaemiához vezethet. Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a hypocalcaemia tüneteire vonatkozóan, illetve tüneti és támogató kezelést kell alkalmazni. Mivel a cinakalcet nagy mértékben kötődik fehérjékhez, ezért a hemodialízis nem hatásos a túlادagolás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anti-parathyroid szerek. ATC kód: H05BX01.

Hatásmechanizmus

A PTH elválasztás fő szabályozója a mellékpajzsmirigy fő sejtjének felszínén elhelyezkedő kalcium érzékelő receptor. A cinakalcet olyan kalcimimetikus vegyület, amely a kalcium érzékelő receptor extracelluláris kalciumra való érzékenységének fokozása útján közvetlenül csökkenti a PTH koncentrációját. A PTH csökkenése maga után vonja a szérum kalcium-koncentráció következményes csökkenését.

A PTH-szint csökkenése korrelációban áll a cinakalcet koncentrációjával. Röviddel a gyógyszer bevétele követően a PTH szintje csökkenni kezd és mintegy 2-6 óra elteltével éri el mélypontját, amely megfelel a cinakalcet $C_{\max}$ értékének. Ezután, azzal párhuzamosan, ahogyan a cinakalcetszint csökkenni kezd, a PTH-koncentráció a beadás után eltelt mintegy 12. óráig emelkedik, majd ezt követően a PTH szuppresszió megközelítőleg állandó szinten marad a napi egyszeri adagolási időköz végéig. A Parareg-gel folytatott klinikai vizsgálatokban a PTH-koncentrációkat az adagolások közötti időszak végén határozták meg.

A steady-state állapot elérését követően a szérumszint kalcium-koncentrációja a következő gyógyszerbeadás idejéig állandó szinten marad.

Szekunder hyperparathyreosis

Három, 6-hónapos, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatot végeztek dialízissel kezelt, nem kontrollált szekunder hyperparathyreosis-os, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek körében ($n=1136$). A vizsgálati alanyok demográfiai és kiinduláskori jellemzői reprezentatívak voltak a szekunder hyperparathyreosisban szenvedő és dialíziskezelésben részesülő betegpopulációra. A cinakalcet illetve a placebo csoportokban a 3 vizsgálatban a kiinduláskor mért iPTH-koncentrációk átlagértéke 733 pg/ml, illetve 683 pg/ml (77,8 pmol/l illetve 72,4 pmol/l) volt. A vizsgálatba történt bekapcsolódásuk idején a betegek 66%-a részesült kezelésben D-vitamin szteroloikkal, továbbá > 90% kapott foszfátkötő készítményeket. A cinakalcet kezelést kapott betegekben a standard ellátásban részesülő és placebóval kezelt betegekhez képest az iPTH, a szérumszint kalcium-foszfor szorzat ($Ca \times P$), a kalcium és a foszfor szignifikáns csökkenését észlelték, és ezek az eredmények következetesen megfigyelhetők voltak mindhárom vizsgálatban. Az egyes vizsgálatokban a primer végpontot (a ≤ 250 pg/ml [$\leq 26,5$ pmol/l] iPTH értékkel rendelkező betegek részaránya) a cinakalcet kezelésben részesülő betegek 41%-a, 46%-a és 35%-a érte el, szemben a placebóval kezelt betegek esetében regisztrált 4%-kal, 7%-kal és 6%-kal. A cinakalcet kezelést kapott betegeknek megközelítőleg 60%-a ért el $\geq 30\%$ -os csökkenést iPTH-szintjei tekintetében, és ez a hatás következetesen érvényesült a kiinduláskori iPTH-szintek teljes spektrumán keresztül. A szérumszint $Ca \times P$, kalcium és foszfor értékek átlagos csökkenése sorrendben 14%, 7% ill. 8% volt.

Az iPTH és a $Ca \times P$ csökkenése egészen 12 hónapig tartó kezelés során is fennmaradt. A cinakalcet iPTH és a $Ca \times P$ értékeit, valamint a kalcium- és a foszfor-koncentrációkat csökkentő hatását nem befolyásolta a kiinduláskori iPTH vagy $Ca \times P$ -szint, a dialízis módja (peritoneális dialízis vagy hemodialízis), a dialízis időtartama, vagy az, hogy alkalmaztak-e D-vitamin szteroloikat vagy sem.

A PTH-szint csökkenése együtt járt a csont-anyagcsere markerjeinek (csont-specifikus alkalikus foszfatáz, N-telopeptid, csont-átalakulás és csont fibrózis) nem szignifikáns mértékű csökkenéseivel. A csonttörésekre és a mellékpajzsmirigy eltávolításra 6 és 12 hónapos vizsgálatok összesített adatai alapján elvégzett Kaplan-Meier becslések értékei a cinakalcet csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a kontroll csoportban.

A klinikai vizsgálati adatok alapján a dialízisben nem részesülő, szekunder hyperparathyreosisban szenvedő krónikus vesebetegekben a cinakalcet hasonló mértékben csökkentette a PTH-koncentrációt, mint a dialízissel kezelt, végstádiumú veseelégtelenségben és szekunder hyperparathyreosisban szenvedő betegek esetében, de a hatásosságot, a relatív ártalmatlanságot, az optimális adagokat és a kezelés célértékeit nem állapították meg a dialíziskezelés előtt álló, veseelégtelenségben szenvedő betegekben. Ezek a klinikai vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a dialízis kezelésben nem részesülő, cinakalcet-tel kezelt krónikus vesebetegek a hypocalcaemia szempontjából fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, mint a cinakalcet-tel kezelt, dializált végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek, ami feltehetően az alacsonyabb kiinduláskori kalcium-koncentrációval és/vagy a maradék vese-funkció meglétével magyarázható.

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

Egy kulcsfontosságú vizsgálatban 46 beteg (29 mellékpajzsmirigy-karcinómás, és 17 primer hyperparathyreosisban szenvedő beteg [akiknél a parathyroidectomiát nem tudták elvégezni vagy az ellenjavallt volt]) részesült cinakalcet kezelésben maximálisan 3 éven keresztül (átlag: 328 nap a mellékpajzsmirigy-karcinómás és 347 nap a primer hyperparathyreosis-ban szenvedő betegek esetében). A cinakalcet adagolása a naponta kétszer 30 mg-tól a naponta négyszer 90 mg-ig terjedő dózistartományban történt. A vizsgálat elsődleges végpontja a szérumszint legalább 1 mg/dl (legalább 0,25 mmol/l)-es csökkenése volt. Mellékpajzsmirigy-karcinómában szenvedő betegekben az átlagos szérumszint 14,1 mg/dl-ről 12,4 mg/dl-re (3,5 mmol/l-ről 3,1 mmol/l-re) csökkent, míg a primer hyperparathyreosisban szenvedő betegekben a szérumszint 12,7 mg/dl-ről 10,4 mg/dl-re (3,2 mmol/l-ről 2,6 mmol/l-re) csökkent. A 29, mellékpajzsmirigy-karcinómás betegből 18 (62%) és a 17 primer hyperparathyreosisban szenvedő betegből pedig 15 (88%) ért el ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l) mértékű szérumszint csökkenést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Parareg orális adagolását követően a cinakalcet maximális plazmakoncentrációját mintegy 2–6 óra múlva éri el.

Az egyes vizsgálatok adatait összehasonlítva, a cinakalcet abszolút biohasznosulása éhgyomrú egyéneknél 20–25%-ra becsülhető. A Parareg táplálékkal együtt történő alkalmazása mintegy 50–80%-kal növeli meg a cinakalcet biológiai hasznosíthatóságát. A plazma cinakalcet-koncentrációjának fokozódása is hasonló mértékű, tekintet nélkül az elfogyasztott ételek zsírtartalmára.

A felszívódást követően a cinakalcet koncentrációja bifázisos lefutással csökken, ahol a kezdeti felezési idő megközelítőleg 6 óra, míg a terminális felezési idő mintegy 30–40 óra. A steady state gyógyszerkoncentráció elérésére 7 napon belül kerül sor, minimális felhalmozódás mellett. A cinakalcet AUC és C_{max} értéke a naponta egyszeri 30 mg és 180 mg közötti dózistartományban megközelítőleg lineáris növekedést mutat. A felszívódás 200 mg feletti dózisok esetén telítődést mutat, ami valószínűleg a vegyület gyenge fokú oldékonyságának tulajdonítható. A cinakalcet farmakokinetikája nem változik az idővel. Az eloszlási térfogat magas (megközelítőleg 1000 liter), ami széleskörű eloszlást jelez. A cinakalcet mintegy 97%-a kötődik a plazmafehérjékhez, és csak minimális mennyiségben kerül be a vörösvértestekbe.

A cinakalcet metabolizmusában számos enzim vesz részt, elsősorban a CYP3A4 és a CYP1A2 (a CYP1A2 szerepének klinikai jellemzésére eddig még nem került sor). A keringésben megtalálható főbb metabolitok inaktívak.

In vitro adatok alapján megállapítható, hogy a cinakalcet a CYP2D6 enzim erős gátlószere, viszont klinikailag releváns koncentrációkban nem blokkol egyéb CYP izoenzimeket, ideértve a CYP1A2-t, CYP2C8-at, CYP2C9-et, CYP2C19-et, és CYP3A4-et is, továbbá nem indukálja a CYP1A2-t, CYP2C19-et, ill. a CYP3A4-et.

Egészséges önkénteseknek 75 mg-os radioaktívan jelzett dózisban történt adagolását követően a cinakalcet gyors és extenzív metabolizmuson esett keresztül oxidáció útján, melyet konjugáció követett. A radioaktivitás kiürülésének elsődleges útvonala a metabolitok veséken át történő kiválasztódása volt. Az alkalmazott dózis megközelítőleg 80%-a volt visszanyerhető a vizeletből, míg mintegy 15%-a a székletből.

Időskorúak: A cinakalcet farmakokinetikájában az életkor következtében nem fordulnak elő klinikailag releváns eltérések.

Veseelégtelenség: A cinakalcet farmakokinetikai profilja enyhe, mérsékelt, illetve súlyos veseelégtelenségben szenvedő, valamint hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel kezelt betegekben hasonló, mint az egészséges önkéntesek esetében.

Májelégtelenség: A cinakalcet farmakokinetikáját az enyhe májkárosodás nem befolyásolja érzékelhetően. Normál májfunkcióval rendelkező vizsgálati alanyokkal összehasonlítva a cinakalcet átlagos AUC értéke mintegy kétszer magasabb volt a mérsékelt fokú májkárosodásban szenvedő betegekben, illetve megközelítőleg négyszer magasabb volt a súlyosan májkárosodott személyek esetében. A cinakalcet átlagos felezési ideje mérsékelt és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekben sorrendben 33%-kal és 70%-kal hosszabbodott meg. A cinakalcet fehérjékhez való kötődését a májfunkció romlása nem befolyásolta. Mivel az alkalmazott dózis a megfelelő biztonsági és hatásossági paraméterek figyelembevételével minden beteg esetében egyedileg kerül titrálásra, ezért a májkárosodásban szenvedő betegek esetében további dózismódosítást nem szükséges végezni (lásd 4.2. és 4.4. pont).

Nem: A cinakalcet clearance-e nőkben alacsonyabb lehet, mint férfiakban. Mivel az adagot minden beteg számára egyedileg határozzák meg, nem szükséges az adagolás további módosítása a nemkülönbségek miatt.

Gyermekek és serdülőkorúak: A cinakalcet farmakokinetikáját < 18 éves életkorú betegek esetében eddig még nem tanulmányozták.

Dohányzás: A cinakalcet clearance-e magasabb dohányzókban, mint nemdohányzókban, valószínűleg a CYP1A2 közvetítette metabolizmus indukciója miatt. Ha a beteg abbahagyja a dohányzást vagy dohánynozni kezd, a cinakalcet plazmaszintje változhat, és az adag módosítása válhat szükségessé.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cinakalcet nyulakban nem bizonyult teratogénnek a szekunder hyperparathyreosis kezelésére alkalmazott maximális humán dózis (napi 180 mg) AUC alapján kiszámított 0,4-szeres dózisban. A nemteratogén dózis patkányban a szekunder hyperparathyreosis kezelésére alkalmazott maximális dózis AUC alapján számított 4,4-szerese volt. A hímek és a nőstények termékenysége nem gyakoroltak hatást a 180 mg/nap humán dózis egészen négyszereséig terjedő expozíciók sem (a naponta 360 mg maximális klinikai dózissal kezelt betegek kicsiny populációjában a biztonsági ráhagyás értéke a fentiek mintegy felét teszi ki).

Vemhes patkányokban az alkalmazott legmagasabb dózis mellett a testtömeg és a táplálékfogyasztás enyhe fokú csökkenését tapasztalták. A magzati testtömeg csökkenését figyelték meg patkányban olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek következtében az anyaállatokban súlyos hypocalcaemia lépett fel. Nyulakban kimutatták, hogy a cinakalcet áthatol a méhlepényen.

A cinakalcet nem mutatott semmilyen genotoxikus vagy rákkeltő potenciált. A toxikológiai vizsgálatokból eredő biztonsági ráhagyások értékei azért alacsonyak, mert az állatmodellekben fellépő hypocalcaemia befűtölte az alkalmazható dózisok felső értékét. Szürkehályogot és a szemlencse homályosságát figyelték meg a rágsálókban végzett ismételt adagolású toxikológiai és karcinogenitási vizsgálatokban, de nem észlelték sem kutyákban ill. majmokban, sem azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol ellenőrizték a szürkehályog-kialakulást. Ismert, hogy hypocalcaemia következtében rágsálókban szürkehályog fordulhat elő.

In vitro vizsgálatokban a szerotonin transzporterre és a K_{ATP} -csatornákra vonatkozó IC_{50} -értékek sorrendben 7- ill. 12-szer nagyobbak voltak, mint az ugyanolyan kísérleti körülmények között mért, kalcium-érzékelő receptorokra vonatkozó EC_{50} -értékek. Ennek klinikai jelentősége nem ismert, de nem zárható ki teljesen annak lehetősége, hogy a cinakalcet ezekre a másodlagos receptorokra is hat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hidegduzzadó keményítő (kukorica)
Mikrokristályos cellulóz
Povidon
Krospovidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Tabletta bevonat

Carnauba viasz
Opadry II, zöld: (Laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), glicerintriacetát, Indigókármin (E132), sárga vas-oxid (E172))
Opadry, színtelen: (Hipromellóz, macrogol)
Opacode fekete, nyomtató tinta: (Sellak máz (sellak), fekete vas-oxid (E172))

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismeretesek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborékfólia: 4 év.
Palack: 4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tablettát tartalmazó Aclá/PVC/PVAc/Alumínium buborékfólia. Csomagolási egységek: 1 buborékfólia (14 tablettát), 2 buborékfólia (28 tablettát), 6 buborékfólia (84 tablettát) dobozonként.

Nagysűrűségű polietilénből (HDPE) készült palack nedvességekötő betéttel és garanciazárast biztosító poliészter gyűrűvel ellátott gyermek-biztonsági záras polipropilén kupakkal lezárva, 1 dobozban. Minden palack 30 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/001-003

EU/1/04/293/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2004. október 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

Medicinal product no longer authorised

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Parareg 60 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg cinakalcet tablettánként (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

60 mg: Világoszöld, ovális, filmbevonatú tabletták "AMGEN" jelöléssel az egyik oldalon és "60" megjelöléssel a másik oldalon.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A szekunder hyperparathyreosis (HPT) kezelése végstádiumú veselégtelenségben (ESRD [end-stage renal disease]) szenvedő betegekben, fenntartó dialízis terápia esetén.

A Parareg alkalmazható olyan terápiás gyakorlat részeként, amely szükség esetén foszfátkötő szereket és/vagy D-vitamin szteroloikat foglalhat magában (lásd 5.1 pont).

Hypercalcaemia csökkentése:

- a mellékpajzsmirigy-karcinómában szenvedő betegeknél.
- a primer hyperparathyreosis-ban szenvedő betegeknél, akiknél a szérum kalcium szintek alapján (ahogy az a vonatkozó kezelési protollokban meghatározásra került) a parathyroidectomy javallt lenne, de az klinikailag nem megfelelő / nem kivitelezhető, vagy ellenjavallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Szájon át történő alkalmazásra. Javasolt a Parareg-et étkezés közben vagy röviddel azt követően bevenni, mivel vizsgálatok során kimutatták, hogy a cinakalcet biohasznosulása étkezés során történő bevétel mellett fokozódik (lásd 5.2. pont). A tablettákat egészben kell bevenni és nem szabad kisebb részekre osztani.

Májkárosodás

Nem szükséges a kezdő adag módosítása, de a mérsékelt, ill. súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket a dózisemelés és a fenntartó kezelés során szoros orvosi ellenőrzésben kell részesíteni (lásd a 4.4 és 5.2 pontokat).

Szekunder hyperparathyreosis

Felnőttek és időskorúak (> 65 év)

A javasolt kezdő dózis felnőtteknek naponta egyszer 30 mg. A Parareg adagját 2-4 hetes időközönként kell titrálni a napi egyszeri 180 mg maximális dóziséig, a dializált betegekben elérendő, az intakt PTH (iPTH) assay segítségével meghatározott 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) parathormon (PTH) cél-

koncentráció eléréséhez. A PTH értékeket a Parareg bevitelét követően legalább 12 órával kell meghatározni. A kezelés során be kell tartani az aktuálisan érvényes terápiás irányelveket.

A PTH értékét a Parareg kezelés megkezdése vagy dózisának megváltoztatása után 1-4 héttel meg kell határozni. A PTH ellenőrzésére a fenntartó kezelés alatt mintegy 1-3 havonta van szükség. A PTH koncentrációjának meghatározására vagy intakt PTH (iPTH), vagy biointakt PTH (biPTH) assayt lehet alkalmazni; a Parareg kezelés nem változtatja meg az iPTH és a biPTH közötti összefüggést.

A cinakalcet farmakokinetikai ill. farmakodinámiás (PK/PD) jellemzőit lásd az 5.1. pontban.

A dózisztitrálás alatt a szérumszint kalcium-koncentrációját gyakran kell ellenőrizni, a Parareg kezelés megkezdése vagy dózisának megváltoztatása után 1 héten belül. A szükséges fenntartó dózis elérését követően a szérumszint kalcium-koncentrációját kb. havonta kell meghatározni. Amennyiben a szérumszint kalcium-koncentráció a normál tartomány alá csökkenne, meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket (lásd 4.4. pont). Az egyidejűleg foszfátkötő szerekkel és/vagy D-vitamin szterollokkal folytatott terápiát szükség szerint módosítani kell.

Gyermekek és serdülőkorúak

A készítmény biztonságosságát és hatékonyságát 18 éven aluli betegeknél eddig még nem tanulmányozták.

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

Felnőttek és időskorúak (> 65 év)

A Parareg javasolt kezdő dózisa felnőtteknek naponta kétszer 30 mg. A Parareg adagolását a szérumszint kalcium-koncentráció normalizálása érdekében 2-4 hetes időközönként kell növelni a következő adagolási lépések szerint: naponta kétszer 30 mg, naponta kétszer 60 mg, naponta kétszer 90 mg, naponta háromszor vagy négyszer 90 mg, ahogyan az szükséges a szérumszint kalcium értéknek a normálérték felső határára vagy az alá történő csökkentéséhez. A klinikai vizsgálatokban a maximális dózis naponta négyszer 90 mg volt.

A Parareg kezelés megkezdésétől vagy alkalmazott dózisának megváltoztatásától számított 1 héten belül meg kell határozni a szérumszint kalcium-koncentrációját. A szükséges fenntartó dózis elérését követően a szérumszint kalcium-koncentrációját 2-3 havonta kell meghatározni. A Parareg adag maximumra emelését követően a szérumszint kalciumszintet rendszeresen ellenőrizni kell; ha nem sikerül fenntartani a szérumszint kalcium értékek klinikailag releváns mértékű csökkenését, meg kell fontolni a Parareg kezelés abbahagyását (lásd 5.1. pont).

Gyermekek és serdülőkorúak

A készítmény biztonságosságát és hatékonyságát 18 éven aluli betegeknél eddig még nem tanulmányozták.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Konvulzív görcsrohamok

Három olyan klinikai vizsgálatban, amelyeket dializált krónikus vesebetegek körében végeztek, mind a Parareg, mind a placebo csoport tagjainak öt százaléka számolt be kórtörténetében konvulzív görcsrohamokról a kiinduláskor. Ezekben a vizsgálatokban a Parareg-gel kezelt betegek 1,4%-ában, míg a placebóval kezelt betegek 0,4%-ában észleltek görcsrohamokat. Nem tisztázott, hogy mi a görcsroha-

mok gyakorisága terén jelentett különbség alapja, de a szérumszám kalcium-koncentráció szignifikáns csökkenése következtében a görbszküszöb alacsonyabbá válik.

Hipotenzió és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása

A posztmarketing biztonságossági ellenőrzések során károsodott kardiális funkciójú betegeknel egyedülálló, idioszinkráziás esetekben előfordult hipotenzió és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása, ahol nem lehetett teljesen kizárni, hogy az események összefüggésben álltak a cinakalcet alkalmazásával, és amelyeket valószínűleg elősegített az alacsony szérumszám kalciumszint. A klinikai vizsgálati adatok szerint a hipotenzió a cinakalcet-et kapó betegek 7%-ában, és a placebo-t kapó betegek 12%-ában fordult elő, a szívelégtelenség pedig a cinakalcet-et vagy placebo-t kapó betegek 2%-ában.

Szérumszám kalcium

A Parareg kezelést nem szabad megkezdeni olyan betegek esetében, akiknek (albuminra korrigált) szérumszám kalcium-koncentrációja a normál tartomány alsó határa alatt van. Mivel a cinakalcet csökkenti a kalcium szérumszintjét, a betegek gondosan ellenőrizni kell a hypocalcaemia esetleges előfordulása tekintetében (lásd 4.2. pont). Azokban a dializált krónikus vesebetegekben, akik Parareg kezelésben részesültek, a szérumszám kalcium-koncentráció értéke 4% esetében volt alacsonyabb, mint 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Hypocalcaemia bekövetkezése esetén kalciumot tartalmazó foszfátkötő szerek, D-vitamin szterolok és/vagy a dializáló oldat kalcium-koncentrációjának korrigálása segítségével lehet emelni a kalcium szérumszintjét. Amennyiben a hypocalcaemia továbbra is fennmarad, csökkenteni kell a Parareg dózist, vagy abba kell hagyni annak alkalmazását. A hypocalcaemia lehetséges megjelenési formái közé tartozhatnak a különféle érzészavarok, izomfájdalmak, izomgörcsök, tetánia és konvulziók.

A cinakalcet alkalmazása nem javasolt nem dializált, krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknel. A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a cinakalcet-tel kezelt nem dializált, krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknel nagyobb a hypokalcémia (<8,4 mg/dl [2,1 mmol/l] szérumszám kalciumszint) kockázata, a cinakalcet-tel kezelt, dializált krónikus vesebetegségben szenvedő betegekkel összehasonlítva, valószínűleg az alacsonyabb kiindulási kalciumszintnek és/vagy a maradék vese funkció meglétének köszönhetően.

Általános

Adinamiás csontelváltozások felidőhetnek ki, ha a krónikus szuppresszió miatt az iPTH segítségével mért PTH-koncentráció tartósan a normál tartomány felső határának másfélszerese alá csökken. Amennyiben a Parareg kezelésben részesülő betegekben a PTH-koncentráció a javasolt céltartomány alá csökken, a Parareg és/vagy a D-vitamin szterolok dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést abba kell hagyni.

Tesztoszteron-koncentráció

A tesztoszteron-koncentráció értéke végstádiumú vesebetegségben szenvedőkben gyakran található a normál tartomány alatt. Egy dializált, végstádiumú vesebetegek bevonásával elvégzett vizsgálatban 6 hónap elteltével a szabad tesztoszteron-koncentráció csökkenésének középértéke 31,3% volt a Parareg-gel kezelt betegek esetében, míg 16,3% a placebo-csoportban. Ezen vizsgálat nyílt típusú meghosszabbítása egy 3 éves periódus alatt nem igazolta sem a szabad, sem a teljes tesztoszteron-koncentráció további csökkenését a Parareg-gel kezelt betegeknel. A szérumszám tesztoszteron-koncentráció említett csökkenéseinek klinikai jelentősége nem ismeretes.

Májelégtelenség

A cinakalcet plazmakoncentrációja mérsékelt ill. súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh osztályozás) potenciálisan akár 2-4-szeresére is megnövekedhet, ezért az ilyen betegek esetében a Parareg óatosan alkalmazandó és a kezelés során szoros ellenőrzés szükséges (lásd a 4.2 és az 5.2 pontokat).

Kölcsönhatások

A Parareg erős CYP3A4 és/vagy CYP1A2 gátlószerekkel vagy induktorokkal történő együttes adása-kor megfelelő körültekintéssel kell eljárni. Az ilyen esetekben szükségessé válhat a Parareg dózisának módosítása (lásd 4.5 pont).

Megfelelő körültekintéssel kell eljárni, ha a Parareg alkalmazása mellett egyénileg titrált, keskeny terápiás indexszel rendelkező olyan gyógyszerkészítményeket is adagolnak, amelyek lebontását első-sorban a CYP2D6 enzim végzi. Szükségessé válhat az egyidejűleg alkalmazott készítmények adagjá-nak módosítása (lásd 4.5 pont).

A cinakalcet plazmaszintje alacsonyabb lehet dohányzókban a CYP1A2 által közvetített metabolizmus indukciója következtében. Az adag módosítása válhat szükségessé, ha a beteg dohányozni kezd, vagy abbahagyja a dohányzást a cinakalcet kezelés során (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerkészítmények hatása a cinakalcetre

A cinakalcet metabolizációját részben a CYP3A4 enzim végzi. A CYP3A4 erős blokkolójaként ismert ketokonazzal napi kétszeri 200 mg adagban történt egyidejű alkalmazás következtében a cinakalcet koncentrációja megközelítőleg kétszeresére emelkedett. A Parareg dózisának módosítása válhat szük-ségessé az olyan esetekben, amikor a Parareg kezelésben részesülő betegnek ennek az enzimnek valami-lyen erős gátlószerevel (pl. ketokonazol, itraconazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir) vagy indukálószerevel (pl. rifampicin) kezdik el kezelni, vagy az ilyen kezelés abbahagyására kerül sor (lásd 4.4 pont).

Az in vitro adatok alapján a cinakalcet részben a CYP1A2 által metabolizálódik. A dohányzás indu-kálja a CYP1A2-t; a megfigyelések szerint a cinakalcet clearance-e 36-38%-kal magasabb volt do-hányzókban, mint nemdohányzókban. A CYP1A2 gátlóknak (pl. fluvoxamin, ciprofloxacin) a cinakalcet plazmaszintjére kifejtett hatását nem tanulmányozták. Az adag módosítása válhat szük-ségessé, ha a beteg dohányozni kezd, vagy abbahagyja a dohányzást, ill. egy erős CYP1A2 gátlóval vég-zett egyidejű kezelést elindítása vagy abbahagyása esetén.

Kalcium-karbonát: A kalcium-karbonát (egyszeri 1500 mg adag) együttes adagolása nem gyakorolt befolyást a cinakalcet farmakokinetikájára.

Sevelamer: A sevelamer (2400 mg naponta háromszor) együttes adagolása nem változtatta meg a cinakalcet farmakokinetikáját.

Pantoprazol: A pantoprazol (napi egyszeri 80 mg) együttes adagolása nem változtatta meg a cinakalcet farmakokinetikáját.

A cinakalcet hatása más gyógyszerkészítményekre

A CYP2D6 (CYP2D6) enzim által metabolizált gyógyszerkészítmények: a cinakalcet a CYP2D6 enzim erős gátlószere. A párhuzamosan alkalmazott gyógyszerkészítmények dózisainak korrekciója válhat szükségessé abban az esetben, ha a Parareg alkalmazása mellett individuálisan titrált, keskeny terápiás indexszel rendelkező olyan gyógyszerkészítményeket is adagolnak, amelyek lebontását első-sorban a CYP2D6 enzim végzi (pl. flecainid, propafenon, szívelégtelenség esetén alkalmazott metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin) (lásd 4.4. pont).

Dezipramin: Napi egyszeri 90 mg cinakalcet egyidejű alkalmazása 50 mg dezipraminnal, ami egy, döntően a CYP2D6 által metabolizált triciklikus antidepresszáns, jelentősen, 3,6-szeresére emelte a dezipramin expozíciót (90%-os CI 3,0, 4,4) az extenzív CYP2D6 metabolizáló egyénekben.

Warfarin: A cinakalcet többszörös orális adagjai nem gyakoroltak befolyást a warfarin farmakokinetikájára vagy farmakodinámiájára (a protrombin-idő és a VII. véralvadási faktor meghatározása alapján).

A cinakalcet R- vagy S-warfarinra gyakorolt hatásának hiánya, valamint a betegeknek történt többszöri adagolás következtében fellépő auto-indukció elmaradása azt jelzi, hogy a cinakalcet nem induktora a CYP3A4, CYP1A2 vagy CYP2C9 izoenzimeknek emberben.

Midazolám: A cinakalcet (90 mg) és a szájon át adott, CYP3A4- és CYP3A5-szubsztrát midazolám (2 mg) együttes alkalmazása nem változtatta meg a midazolám farmakokinetikáját. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a cinakalcet nincs hatással a CYP3A4 és a CYP3A5 által metabolizált gyógyszercsoportokra, pl. bizonyos immunszuppresszánsokra, beleértve a ciklosporint és a takrolimuszt.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs klinikai adat a cinakalcet tekintetében. Az állati kísérletek nem utalnak a terhességet, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A vizsgálatok során nem figyeltek meg az embrióra/magzatra kifejtett toxicitást, kivéve patkányokban a magzat súlyának csökkenését, mely olyan dózisok esetén fordult elő, amelyek az anyára nézve is toxikusak voltak (lásd 5.3 pont). A Parareg terhesség alatt csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot fenyegető potenciális kockázatokat.

Nem ismeretes, hogy a cinakalcet kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A cinakalcet szoptató patkányokban magas tej per plazma aránnyal választódik ki az anyatejbe. Gondos haszon/kockázat kiértékelés után kell döntenie a szoptatás vagy a Parareg kezelés abbahagyásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásaival kapcsolatos vizsgálatokat eddig még nem végeztek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Szekunder hyperparathyreosis

A kontrollált vizsgálatokból származó adatok 656 olyan betegre terjednek ki, akik Parareg, illetve 470 olyan betegre, akik placebo kezelésben részesültek maximum 6 hónapon keresztül. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás a hányinger és hányás volt, amely sorrendben a Parareg-gel kezelt betegek 31%-át és a placebóval kezelt 19%-át, illetve a Parareg-gel kezelt betegek 27%-át és a placebóval kezelt 15%-át érintette. A betegek többsége esetében a hányinger és a hányás enyhe-mérsékelt súlyosságúak, átmeneti jellegűek voltak. A kezelés nemkívánatos hatás miatti abbahagyásának fő oka hányinger (<1% placebo; 5% cinakalcet) és hányás (<1% placebo; 4% cinakalcet) volt.

Az alábbi felsorolt mellékhatások – amelyek közé azok a nemkívánt események tartoznak, amelyeket a kettős-vak klinikai vizsgálatok során, az összefüggőség legalaposabb bizonyítékokra támaszkodó értékelése alapján legalább esetlegesen a cinakalcet kezelésnek tulajdoníthatónak értékeltek, és amelyek a placebo csoportban tapasztaltat meghaladó mértékben fordultak elő -, az alábbi konvenciónak megfelelően szerepelnek: nagyon gyakori (> 1/10); gyakori (> 1/100, < 1/10); nem gyakori (> 1/1000, < 1/100); ritka (> 1/10 000, < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000).

Immunrendszeri betegségek

Nem gyakori: túlérzékenységi reakciók

Anyagcsere és táplálkozási betegségek

Gyakori: anorexia.

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: szédülés, paraesthesia.

Nem gyakori: konvulzív görcsrohamok.

Emésztőrendszeri betegségek

Nagyon gyakori: hányinger, hányás.

Nem gyakori: dyspepsia, hasmenés.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: kiütés.

Vázizom és kötőszöveti betegségek

Gyakori: myalgia.

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: asthenia.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Gyakori: hypocalcaemia (lásd 4.4 pont), csökkent tesztoszteronszint (lásd 4.4 pont).

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

A Parareg biztonsági profilja ezekben a betegpopulációkban általában összhangban van a krónikus vesebetegségben szenvedők esetében megfigyelttel. Ezekben a betegpopulációkban mellékhatásként leggyakrabban hányinger és hányás jelentkezett.

Posztmarketing tapasztalat

A posztmarketing biztonságossági ellenőrzések során egyedülálló, idioszinkráziás esetekben előfordult hipotenzio és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása cinakalcet-tel kezelt, károsodott kardiális funkciójú betegeknél.

4.9 Túlادagolás

Dialíziskezelésben részesülő betegekben napi egyszeri 300 mg-ig megnövelt dózisokat biztonságosan alkalmaztak.

A Parareg túlادagolása hypocalcaemiához vezethet. Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a hypocalcaemia tüneteire vonatkozóan, illetve tüneti és támogató kezelést kell alkalmazni. Mivel a cinakalcet nagy mértékben kötődik fehérjékhez, ezért a hemodialízis nem hatásos a túlادagolás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anti-parathyroid szerek. ATC kód: H05BX01.

Hatásmechanizmus

A PTH elválasztás fő szabályozója a mellékpajzsmirigy fő sejtjének felszínén elhelyezkedő kalcium érzékelő receptor. A cinakalcet olyan kalcimimetikus vegyület, amely a kalcium érzékelő receptor extracelluláris kalciumra való érzékenységének fokozása útján közvetlenül csökkenti a PTH koncentrációját. A PTH csökkenése maga után vonja a szérum kalcium-koncentráció következményes csökkenését.

A PTH-szint csökkenése korrelációban áll a cinakalcet koncentrációjával. Röviddel a gyógyszer bevétele követően a PTH szintje csökkenni kezd és mintegy 2-6 óra elteltével éri el mélypontját, amely megfelel a cinakalcet $C_{\max}$ értékének. Ezután, azzal párhuzamosan, ahogyan a cinakalcetszint csökkenni kezd, a PTH-koncentráció a beadás után eltelt mintegy 12. óráig emelkedik, majd ezt követően a PTH szuppresszió megközelítőleg állandó szinten marad a napi egyszeri adagolási időköz végéig. A Parareg-gel folytatott klinikai vizsgálatokban a PTH-koncentrációkat az adagolások közötti időszak végén határozták meg.

A steady-state állapot elérését követően a szérumszint kalcium-koncentrációja a következő gyógyszerbeadás idejéig állandó szinten marad.

Szekunder hyperparathyreosis

Három, 6-hónapos, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatot végeztek dialízissel kezelt, nem kontrollált szekunder hyperparathyreosis-os, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek körében ($n=1136$). A vizsgálati alanyok demográfiai és kiinduláskori jellemzői reprezentatívak voltak a szekunder hyperparathyreosisban szenvedő és dialíziskezelésben részesülő betegpopulációra. A cinakalcet illetve a placebo csoportokban a 3 vizsgálatban a kiinduláskor mért iPTH-koncentrációk átlagértéke 733 pg/ml, illetve 683 pg/ml (77,8 pmol/l illetve 72,4 pmol/l) volt. A vizsgálatba történt bekapcsolódásuk idején a betegek 66%-a részesült kezelésben D-vitamin szteroloikkal, továbbá > 90% kapott foszfátkötő készítményeket. A cinakalcet kezelést kapott betegekben a standard ellátásban részesülő és placebóval kezelt betegekhez képest az iPTH, a szérumszint kalcium-foszfor szorzat ($Ca \times P$), a kalcium és a foszfor szignifikáns csökkenését észlelték, és ezek az eredmények következetesen megfigyelhetők voltak mindhárom vizsgálatban. Az egyes vizsgálatokban a primer végpontot ($a \leq 250$ pg/ml [$\leq 26,5$ pmol/l] iPTH értékkel rendelkező betegek részaránya) a cinakalcet kezelésben részesülő betegek 41%-a, 46%-a és 35%-a érte el, szemben a placebóval kezelt betegek esetében regisztrált 4%-kal, 7%-kal és 6%-kal. A cinakalcet kezelést kapott betegeknek megközelítőleg 60%-a ért el $\geq 30\%$ -os csökkenést iPTH-szintjei tekintetében, és ez a hatás következetesen érvényesült a kiinduláskori iPTH-szintek teljes spektrumán keresztül. A szérumszint $Ca \times P$, kalcium és foszfor értékek átlagos csökkenése sorrendben 14%, 7% ill. 8% volt.

Az iPTH és a $Ca \times P$ csökkenése egészen 12 hónapig tartó kezelés során is fennmaradt. A cinakalcet iPTH és a $Ca \times P$ értékeit, valamint a kalcium- és a foszfor-koncentrációkat csökkentő hatását nem befolyásolta a kiinduláskori iPTH vagy $Ca \times P$ -szint, a dialízis módja (peritoneális dialízis vagy hemodialízis), a dialízis időtartama, vagy az, hogy alkalmaztak-e D-vitamin szteroloikat vagy sem.

A PTH-szint csökkenése együtt járt a csont-anyagcsere markerjeinek (csont-specifikus alkalikus foszfatáz, N-telopeptid, csont-átalakulás és csont fibrózis) nem szignifikáns mértékű csökkenéseivel. A csonttörésekre és a mellékpajzsmirigy eltávolításra 6 és 12 hónapos vizsgálatok összesített adatai alapján elvégzett Kaplan-Meier becslések értékei a cinakalcet csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a kontroll csoportban.

A klinikai vizsgálati adatok alapján a dialízisben nem részesülő, szekunder hyperparathyreosisban szenvedő krónikus vesebetegekben a cinakalcet hasonló mértékben csökkentette a PTH-koncentrációt, mint a dialízissel kezelt, végstádiumú veseelégtelenségben és szekunder hyperparathyreosisban szenvedő betegek esetében, de a hatásosságot, a relatív ártalmatlanságot, az optimális adagokat és a kezelés célértékeit nem állapították meg a dialíziskezelés előtt álló, veseelégtelenségben szenvedő betegekben. Ezek a klinikai vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a dialízis kezelésben nem részesülő, cinakalcet-tel kezelt krónikus vesebetegek a hypocalcaemia szempontjából fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, mint a cinakalcet-tel kezelt, dializált végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek, ami feltehetően az alacsonyabb kiinduláskori kalcium-koncentrációval és/vagy a maradék vese-funkció meglétével magyarázható.

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

Egy kulcsfontosságú vizsgálatban 46 beteg (29 mellékpajzsmirigy-karcinómás, és 17 primer hyperparathyreosisban szenvedő beteg [akiknél a parathyroidectomiát nem tudták elvégezni vagy az ellenjavallt volt]) részesült cinakalcet kezelésben maximálisan 3 éven keresztül (átlag: 328 nap a mellékpajzsmirigykarcinómás és 347 nap a primer hyperparathyreosisban szenvedő betegek esetében). A cinakalcet adagolása a naponta kétszer 30 mg-tól a naponta négyszer 90 mg-ig terjedő dózistartományban történt. A vizsgálat elsődleges végpontja a szérumszint legalább 1 mg/dl (legalább 0,25 mmol/l)-es csökkenése volt. Mellékpajzsmirigy-karcinómában szenvedő betegekben az átlagos szérumszint 14,1 mg/dl-ről 12,4 mg/dl-re (3,5 mmol/l-ről 3,1 mmol/l-re) csökkent, míg a primer hyperparathyreosisban szenvedő betegekben a szérumszint 12,7 mg/dl-ről 10,4 mg/dl-re (3,2 mmol/l-ről 2,6 mmol/l-re) csökkent. A 29, mellékpajzsmirigy-karcinómás betegből 18 (62%) a 17, primer hyperparathyreosisban szenvedő betegből pedig 15 (88%) ért el ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l) mértékű szérumszint csökkenést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Parareg orális adagolását követően a cinakalcet maximális plazmakoncentrációját mintegy 2–6 óra múlva éri el.

Az egyes vizsgálatok adatait összehasonlítva, a cinakalcet abszolút biohasznosulása éhgyomrú egyéneknél 20–25%-ra becsülhető. A Parareg táplálékkal együtt történő alkalmazása mintegy 50–80%-kal növeli meg a cinakalcet biológiai hasznosíthatóságát. A plazma cinakalcet-koncentrációjának fokozódása is hasonló mértékű, tekintet nélkül az elfogyasztott ételek zsírtartalmára.

A felszívódást követően a cinakalcet koncentrációja bifázisos lefutással csökken, ahol a kezdeti felezési idő megközelítőleg 6 óra, míg a terminális felezési idő mintegy 30–40 óra. A steady state gyógyszerkoncentráció elérésére 7 napon belül kerül sor, minimális felhalmozódás mellett. A cinakalcet AUC és C_{max} értéke a naponta egyszeri 30 mg és 180 mg közötti dózistartományban megközelítőleg lineáris növekedést mutat. A felszívódás 200 mg feletti dózisok esetén telítődést mutat, ami valószínűleg a vegyület gyenge fokú oldékonyságának tulajdonítható. A cinakalcet farmakokinetikája nem változik az idővel. Az eloszlási térfogat magas (megközelítőleg 1000 liter), ami széleskörű eloszlást jelez. A cinakalcet mintegy 97%-a kötődik a plazmafehérjékhez, és csak minimális mennyiségben kerül be a vörös testekbe.

A cinakalcet metabolizmusában számos enzim vesz részt, elsősorban a CYP3A4 és a CYP1A2 (a CYP1A2 szerepének klinikai jellemzésére eddig még nem került sor). A keringésben megtalálható főbb metabolitok inaktívak.

In vitro adatok alapján megállapítható, hogy a cinakalcet a CYP2D6 enzim erős gátlószere, viszont klinikailag releváns koncentrációkban nem blokkol egyéb CYP izoenzimeket, ideértve a CYP1A2-t, CYP2C8-at, CYP2C9-et, CYP2C19-et, és CYP3A4-et is, továbbá nem indukálja a CYP1A2-t, CYP2C19-et, ill. a CYP3A4-et.

Egészséges önkénteseknek 75 mg-os radioaktívan jelzett dózisban történt adagolását követően a cinakalcet gyors és extenzív metabolizmuson esett keresztül oxidáció útján, melyet konjugáció követett. A radioaktivitás kiürülésének elsődleges útvonala a metabolitok veséken át történő kiválasztódása volt. Az alkalmazott dózis megközelítőleg 80%-a volt visszanyerhető a vizeletből, míg mintegy 15%-a a székletből.

Időskorúak: A cinakalcet farmakokinetikájában az életkor következtében nem fordulnak elő klinikailag releváns eltérések.

Veseelégtelenség: A cinakalcet farmakokinetikai profilja enyhe, mérsékelt, illetve súlyos veseelégtelenségben szenvedő, valamint hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel kezelt betegekben hasonló, mint az egészséges önkéntesek esetében.

Májelégtelenség: A cinakalcet farmakokinetikáját az enyhe májkárosodás nem befolyásolja érzékelhetően. Normál májfunkcióval rendelkező vizsgálati alanyokkal összehasonlítva a cinakalcet átlagos AUC értéke mintegy kétszer magasabb volt a mérsékelt fokú májkárosodásban szenvedő betegekben, illetve megközelítőleg négyszer magasabb volt a súlyosan májkárosodott személyek esetében. A cinakalcet átlagos felezési ideje mérsékelt és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekben sorrendben 33%-kal és 70%-kal hosszabbodott meg. A cinakalcet fehérjékhez való kötődését a májfunkció romlása nem befolyásolta. Mivel az alkalmazott dózis a megfelelő biztonsági és hatásossági paraméterek figyelembevételével minden beteg esetében egyedileg kerül titrálásra, ezért a májkárosodásban szenvedő betegek esetében további dózismódosítást nem szükséges végezni (lásd 4.2. és 4.4. pont).

Nem: A cinakalcet clearance-e nőkben alacsonyabb lehet, mint férfiakban. Mivel az adagot minden beteg számára egyedileg határozzák meg, nem szükséges az adagolás további módosítása a nemkülönbségek miatt.

Gyermekek és serdülőkorúak: A cinakalcet farmakokinetikáját < 18 éves életkorú betegek esetében eddig még nem tanulmányozták.

Dohányzás: A cinakalcet clearance-e magasabb dohányzókban, mint nemdohányzóknál, valószínűleg a CYP1A2 közvetítette metabolizmus indukciója miatt. Ha a beteg abbahagyja a dohányzást vagy dohányni kezd, a cinakalcet plazmaszintje változhat, és az adag módosítása válhat szükségessé.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cinakalcet nyulakban nem bizonyult teratogénnek a szekunder hyperparathyreosis kezelésére alkalmazott maximális humán dózis (napi 180 mg) AUC alapján kiszámított 0,4-szeres dózisban. A nemteratogén dózis patkányban a szekunder hyperparathyreosis kezelésére alkalmazott maximális dózis AUC alapján számított 4,4-szerese volt. A hímek és a nőstények termékenysége nem gyakoroltak hatást a 180 mg/nap humán dózis egészen négyszereséig terjedő expozíciók sem (a naponta 360 mg maximális klinikai dózissal kezelt betegek kicsiny populációjában a biztonsági ráhagyás értéke a fentiek mintegy felét teszi ki).

Vemhes patkányokban az alkalmazott legmagasabb dózis mellett a testtömeg és a táplálékfogyasztás enyhe fokú csökkenését tapasztalták. A magzati testtömeg csökkenését figyelték meg patkányban olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek következtében az anyaállatokban súlyos hypocalcaemia lépett fel. Nyulakban kimutatták, hogy a cinakalcet áthatol a méhlepényen.

A cinakalcet nem mutatott semmilyen genotoxikus vagy rákkeltő potenciált. A toxikológiai vizsgálatokból eredő biztonsági ráhagyások értékei azért alacsonyak, mert az állatmodellekben fellépő hypocalcaemia befűtölte az alkalmazható dózisok felső értékét. Szürkehályogot és a szemlencse homályosságát figyelték meg a rágsálókban végzett ismételt adagolású toxikológiai és karcinogenitási vizsgálatokban, de nem észlelték sem kutyákban ill. majmokban, sem azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol ellenőrizték a szürkehályog-kialakulást. Ismert, hogy hypocalcaemia következtében rágsálókban szürkehályog fordulhat elő.

In vitro vizsgálatokban a szerotonin transzporterre és a K_{ATP} -csatornákra vonatkozó IC_{50} -értékek sorrendben 7- ill. 12-szer nagyobbak voltak, mint az ugyanolyan kísérleti körülmények között mért, kalcium-érzékelő receptorokra vonatkozó EC_{50} -értékek. Ennek klinikai jelentősége nem ismert, de nem zárható ki teljesen annak lehetősége, hogy a cinakalcet ezekre a másodlagos receptorokra is hat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hidegduzzadó keményítő (kukorica)
Mikrokristályos cellulóz
Povidon
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Tabletta bevonat

Carnauba viasz
Opadry II, zöld: (Laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), glicerintriacetát, Indigókármin (E132), sárga vas-oxid (E172))
Opadry, színtelen: (Hipromellóz, macrogol)
Opacode fekete, nyomtató tinta: (Sellak máz (sellak), fekete vas-oxid (E172))

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismeretesek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborékfólia: 4 év.
Palack: 4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tablettát tartalmazó Aclá/PVC/PVAc/Alumínium buborékfólia. Csomagolási egységek: 1 buborékfólia (14 tablettát), 2 buborékfólia (28 tablettát), 6 buborékfólia (84 tablettát) dobozonként.

Nagysűrűségű polietilénből (HDPE) készült palack nedvességgel szembeálló betéttel és garanciazárast biztosító poliészter gyűrűvel ellátott gyermek-biztonságizárás polipropilén kupakkal lezárva, 1 dobozban. Minden palack 30 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/005-007

EU/1/04/293/008

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2004. október 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

Medicinal product no longer authorised

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Parareg 90 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

90 mg cinakalcet tablettánként (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

90 mg: Világoszöld, ovális, filmbevonatú tabletták "AMGEN" jelöléssel az egyik oldalon és "90" megjelöléssel a másik oldalon.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A szekunder hyperparathyreosis (HPT) kezelése végstádiumú veselégtelenségben (ESRD [end-stage renal disease]) szenvedő betegekben, fenntartó dialízis terápia esetén.

A Parareg alkalmazható olyan terápiás gyakorlat részeként, amely szükség esetén foszfátkötő szereket és/vagy D-vitamin szteroloikat foglalhat magában (lásd 5.1 pont).

Hypercalcaemia csökkentése:

- a mellékpajzsmirigy-karcinómában szenvedő betegeknél.
- a primer hyperparathyreosis-ban szenvedő betegeknél, akiknél a szérum kalcium szintek alapján (ahogy az a vonatkozó kezelési protollokban meghatározásra került) a parathyroidectomy javallt lenne, de az klinikailag nem megfelelő / nem kivitelezhető, vagy ellenjavallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Szájon át történő alkalmazásra. Javasolt a Parareg-et étkezés közben vagy röviddel azt követően bevenni, mivel vizsgálatok során kimutatták, hogy a cinakalcet biohasznosulása étkezés során történő bevétel mellett fokozódik (lásd 5.2. pont). A tablettákat egészben kell bevenni és nem szabad kisebb részekre osztani.

Májkárosodás

Nem szükséges a kezdő adag módosítása, de a mérsékelt, ill. súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket a dózisemelés és a fenntartó kezelés során szoros orvosi ellenőrzésben kell részesíteni (lásd a 4.4 és 5.2 pontokat).

Szekunder hyperparathyreosis

Felnőttek és időskorúak (> 65 év)

A javasolt kezdő dózis felnőtteknek naponta egyszer 30 mg. A Parareg adagját 2-4 hetes időközönként kell titrálni a napi egyszeri 180 mg maximális dóziséig, a dializált betegekben elérendő, az intakt PTH (iPTH) assay segítségével meghatározott 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) parathormon (PTH) cél-

koncentráció eléréséhez. A PTH értékeket a Parareg bevitelét követően legalább 12 órával kell meghatározni. A kezelés során be kell tartani az aktuálisan érvényes terápiás irányelveket.

A PTH értékét a Parareg kezelés megkezdése vagy dózisének megváltoztatása után 1-4 héttel meg kell határozni. A PTH ellenőrzésére a fenntartó kezelés alatt mintegy 1-3 havonta van szükség. A PTH koncentrációjának meghatározására vagy intakt PTH (iPTH), vagy biointakt PTH (biPTH) assayt lehet alkalmazni; a Parareg kezelés nem változtatja meg az iPTH és a biPTH közötti összefüggést.

A cinakalcet farmakokinetikai ill. farmakodinámiás (PK/PD) jellemzőit lásd az 5.1. pontban.

A dózistitralás alatt a szérum kalcium-koncentrációját gyakran kell ellenőrizni, a Parareg kezelés megkezdése vagy dózisének megváltoztatása után 1 héten belül. A szükséges fenntartó dózis elérését követően a szérum kalcium-koncentrációt kb. havonta kell meghatározni. Amennyiben a szérum kalcium-koncentráció a normál tartomány alá csökkenne, meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket (lásd 4.4. pont). Az egyidejűleg foszfátkötő szerekkel és/vagy D-vitamin szterollokkal folytatott terápiát szükség szerint módosítani kell.

Gyermekek és serdülőkorúak

A készítmény biztonságosságát és hatékonyságát 18 éven aluli betegekben eddig még nem tanulmányozták.

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

Felnőttek és időskorúak (> 65 év)

A Parareg javasolt kezdő dózisa felnőtteknek naponta kétszer 30 mg. A Parareg adagolását a szérum kalcium-koncentráció normalizálása érdekében 2-4 hetes időközönként kell növelni a következő adagolási lépések szerint: naponta kétszer 30 mg, naponta kétszer 60 mg, naponta kétszer 90 mg, naponta háromszor vagy négyszer 90 mg, ahogyan az szükséges a szérum kalcium értéknek a normálérték felső határára vagy az alá történő csökkentéséhez. A klinikai vizsgálatokban a maximális dózis naponta négyszer 90 mg volt.

A Parareg kezelés megkezdésétől vagy alkalmazott dózisének megváltoztatásától számított 1 héten belül meg kell határozni a szérum kalcium-koncentrációt. A szükséges fenntartó dózis elérését követően a szérum kalcium-koncentrációt 2-3 havonta kell meghatározni. A Parareg adag maximumra emelését követően a szérum kalciumszintet rendszeresen ellenőrizni kell; ha nem sikerül fenntartani a szérum kalcium értékek klinikailag releváns mértékű csökkenését, meg kell fontolni a Parareg kezelés abbahagyását (lásd 5.1. pont).

Gyermekek és serdülőkorúak

A készítmény biztonságosságát és hatékonyságát 18 éven aluli betegekben eddig még nem tanulmányozták.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Konvulzív görcsrohamok

Három olyan klinikai vizsgálatban, amelyeket dializált krónikus vesebetegek körében végeztek, mind a Parareg, mind a placebo csoport tagjainak öt százaléka számolt be kórtörténetében konvulzív görcsrohamokról a kiinduláskor. Ezekben a vizsgálatokban a Parareg-gel kezelt betegek 1,4%-ában, míg a placebóval kezelt betegek 0,4%-ában észleltek görcsrohamokat. Nem tisztázott, hogy mi a görcsroha-

mok gyakorisága terén jelentett különbség alapja, de a szérumszám kalcium-koncentráció szignifikáns csökkenése következtében a görbszküszöb alacsonyabbá válik.

Hipotenzió és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása

A posztmarketing biztonságossági ellenőrzések során károsodott kardiális funkciójú betegeknel egyedülálló, idioszinkráziás esetekben előfordult hipotenzió és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása, ahol nem lehetett teljesen kizárni, hogy az események összefüggésben álltak a cinakalcet alkalmazásával, és amelyeket valószínűleg elősegített az alacsony szérumszám kalciumszint. A klinikai vizsgálati adatok szerint a hipotenzió a cinakalcet-et kapó betegek 7%-ában, és a placebo-t kapó betegek 12%-ában fordult elő, a szívelégtelenség pedig a cinakalcet-et vagy placebo-t kapó betegek 2%-ában.

Szérumszám kalcium

A Parareg kezelést nem szabad megkezdeni olyan betegek esetében, akiknek (albuminra korrigált) szérumszám kalcium-koncentrációja a normál tartomány alsó határa alatt van. Mivel a cinakalcet csökkenti a kalcium szérumszintjét, a betegek gondosan ellenőrizni kell a hypocalcaemia esetleges előfordulása tekintetében (lásd 4.2. pont). Azokban a dializált krónikus vesebetegekben, akik Parareg kezelésben részesültek, a szérumszám kalcium-koncentráció értéke 4% esetében volt alacsonyabb, mint 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Hypocalcaemia bekövetkezése esetén kalciumot tartalmazó foszfátkötő szerek, D-vitamin szterolok és/vagy a dializáló oldat kalcium-koncentrációjának korrigálása segítségével lehet emelni a kalcium szérumszintjét. Amennyiben a hypocalcaemia továbbra is fennmarad, csökkenteni kell a Parareg dózist, vagy abba kell hagyni annak alkalmazását. A hypocalcaemia lehetséges megjelenési formái közé tartozhatnak a különféle érzészavarok, izomfájdalmak, izomgörcsök, tetánia és konvulziók.

A cinakalcet alkalmazása nem javasolt nem dializált, krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknel. A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a cinakalcet-tel kezelt nem dializált, krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknel nagyobb a hypokalcémia (<8,4 mg/dl [2,1 mmol/l] szérumszám kalciumszint) kockázata, a cinakalcet-tel kezelt, dializált krónikus vesebetegségben szenvedő betegekkel összehasonlítva, valószínűleg az alacsonyabb kiindulási kalciumszintnek és/vagy a maradék vesefunkció meglétének köszönhetően.

Általános

Adinamiás csontelváltozások felidőhetnek ki, ha a krónikus szuppresszió miatt az iPTH segítségével mért PTH-koncentráció tartósan a normál tartomány felső határának másfélszerese alá csökken. Amennyiben a Parareg kezelésben részesülő betegekben a PTH-koncentráció a javasolt céltartomány alá csökken, a Parareg és/vagy a D-vitamin szterolok dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést abba kell hagyni.

Tesztoszteron-koncentráció

A tesztoszteron-koncentráció értéke végstádiumú vesebetegségben szenvedőkben gyakran található a normál tartomány alatt. Egy dializált, végstádiumú vesebetegek bevonásával elvégzett vizsgálatban 6 hónap elteltével a szabad tesztoszteron-koncentráció csökkenésének középértéke 31,3% volt a Parareg-gel kezelt betegek esetében, míg 16,3% a placebo-csoportban. Ezen vizsgálat nyílt típusú meghosszabbítása egy 3 éves periódus alatt nem igazolta sem a szabad, sem a teljes tesztoszteron-koncentráció további csökkenését a Parareg-gel kezelt betegeknel. A szérumszám tesztoszteron-koncentráció említett csökkenéseinek klinikai jelentősége nem ismeretes.

Májelégtelenség

A cinakalcet plazmakoncentrációja mérsékelt ill. súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh osztályozás) potenciálisan akár 2-4-szeresére is megnövekedhet, ezért az ilyen betegek esetében a Parareg óvatosan alkalmazandó és a kezelés során szoros ellenőrzés szükséges (lásd a 4.2 és az 5.2 pontokat).

Kölcsönhatások

A Parareg erős CYP3A4 és/vagy CYP1A2 gátlószerekkel vagy induktorokkal történő együttes adása-kor megfelelő körültekintéssel kell eljárni. Az ilyen esetekben szükségessé válhat a Parareg dózisének módosítása (lásd 4.5 pont).

Megfelelő körültekintéssel kell eljárni, ha a Parareg alkalmazása mellett egyénileg titrált, keskeny terápiás indexszel rendelkező olyan gyógyszerkészítményeket is adagolnak, amelyek lebontását első-sorban a CYP2D6 enzim végzi. Szükségessé válhat az egyidejűleg alkalmazott készítmények adagjá-nak módosítása (lásd 4.5 pont).

A cinakalcet plazmaszintje alacsonyabb lehet dohányzókban a CYP1A2 által közvetített metabolizmus indukciója következtében. Az adag módosítása válhat szükségessé, ha a beteg dohányozni kezd, vagy abbahagyja a dohányzást a cinakalcet kezelés során (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerkészítmények hatása a cinakalcetre

A cinakalcet metabolizációját részben a CYP3A4 enzim végzi. A CYP3A4 erős blokkolójaként ismert ketokonazzal napi kétszeri 200 mg adagban történt egyidejű alkalmazás következtében a cinakalcet koncentrációja megközelítőleg kétszeresére emelkedett. A Parareg dózisének módosítása válhat szük-ségessé az olyan esetekben, amikor a Parareg kezelésben részesülő beteget ennek az enzimnek valami-lyen erős gátlószerevel (pl. ketokonazol, itraconazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir) vagy indukálószerével (pl. rifampicin) kezdik el kezelni, vagy az ilyen kezelés abbahagyására kerül sor (lásd 4.4 pont).

Az in vitro adatok alapján a cinakalcet részben a CYP1A2 által metabolizálódik. A dohányzás indu-kálja a CYP1A2-t; a megfigyelések szerint a cinakalcet clearance-e 36-38%-kal magasabb volt do-hányzókban, mint nemdohányzókban. A CYP1A2 gátlóknak (pl. fluvoxamin, ciprofloxacin) a cinakalcet plazmaszintjére kifejtett hatását nem tanulmányozták. Az adag módosítása válhat szük-ségessé, ha a beteg dohányozni kezd, vagy abbahagyja a dohányzást, ill. egy erős CYP1A2 gátlóval vég-zett egyidejű kezelést elindítása vagy abbahagyása esetén.

Kalcium-karbonát: A kalcium-karbonát (egyszeri 1500 mg adag) együttes adagolása nem gyakorolt befolyást a cinakalcet farmakokinetikájára.

Sevelamer: A sevelamer (2400 mg naponta háromszor) együttes adagolása nem változtatta meg a cinakalcet farmakokinetikáját.

Pantoprazol: A pantoprazol (napi egyszeri 80 mg) együttes adagolása nem változtatta meg a cinakalcet farmakokinetikáját.

A cinakalcet hatása más gyógyszerkészítményekre

A CYP2D6 (CYP2D6) enzim által metabolizált gyógyszerkészítmények: a cinakalcet a CYP2D6 enzim erős gátlószere. A párhuzamosan alkalmazott gyógyszerkészítmények dózisainak korrekciója válhat szükségessé abban az esetben, ha a Parareg alkalmazása mellett individuálisan titrált, keskeny terápiás indexszel rendelkező olyan gyógyszerkészítményeket is adagolnak, amelyek lebontását első-sorban a CYP2D6 enzim végzi (pl. flecainid, propafenon, szívelégtelenség esetén alkalmazott metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin) (lásd 4.4. pont).

Dezipramin: Napi egyszeri 90 mg cinakalcet egyidejű alkalmazása 50 mg dezipraminnal, ami egy, döntően a CYP2D6 által metabolizált triciklikus antidepresszáns, jelentősen, 3,6-szeresére emelte a dezipramin expozíciót (90%-os CI 3,0, 4,4) az extenzív CYP2D6 metabolizáló egyénekben.

Warfarin: A cinakalcet többszörös orális adagjai nem gyakoroltak befolyást a warfarin farmakokinetikájára vagy farmakodinámiájára (a protrombin-idő és a VII. véralvadási faktor meghatározása alapján).

A cinakalcet R- vagy S-warfarinra gyakorolt hatásának hiánya, valamint a betegeknek történt többszöri adagolás következtében fellépő auto-indukció elmaradása azt jelzi, hogy a cinakalcet nem induktora a CYP3A4, CYP1A2 vagy CYP2C9 izoenzimeknek emberben.

Midazolám: A cinakalcet (90 mg) és a szájon át adott, CYP3A4- és CYP3A5-szubsztrát midazolám (2 mg) együttes alkalmazása nem változtatta meg a midazolám farmakokinetikáját. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a cinakalcet nincs hatással a CYP3A4 és a CYP3A5 által metabolizált gyógyszercsoportokra, pl. bizonyos immunszuppresszánsokra, beleértve a ciklosporint és a takrolimuszt.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs klinikai adat a cinakalcet tekintetében. Az állati kísérletek nem utalnak a terhességet, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A vizsgálatok során nem figyeltek meg az embrióra/magzatra kifejtett toxicitást, kivéve patkányokban a magzat súlyának csökkenését, mely olyan dózisok esetén fordult elő, amelyek az anyára nézve is toxikusak voltak (lásd 5.3 pont). A Parareg terhesség alatt csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot fenyegető potenciális kockázatokat.

Nem ismeretes, hogy a cinakalcet kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A cinakalcet szoptató patkányokban magas tej per plazma aránnyal választódik ki az anyatejbe. Gondos haszon/kockázat kiértékelés után kell dönten a szoptatás vagy a Parareg kezelés abbahagyásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásaival kapcsolatos vizsgálatokat eddig még nem végeztek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Szekunder hyperparathyreosis

A kontrollált vizsgálatokból származó adatok 656 olyan betegre terjednek ki, akik Parareg, illetve 470 olyan betegre, akik placebo kezelésben részesültek maximum 6 hónapon keresztül. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatás a hányinger és hányás volt, amely sorrendben a Parareg-gel kezelt betegek 31%-át és a placebóval kezelt 19%-át, illetve a Parareg-gel kezelt betegek 27%-át és a placebóval kezelt 15%-át érintette. A betegek többsége esetében a hányinger és a hányás enyhe-mérsékelt súlyosságúak, átmeneti jellegű volt. A kezelés nemkívánatos hatás miatti abbahagyásának fő oka hányinger (1% placebo; 5% cinakalcet) és hányás (<1% placebo; 4% cinakalcet) volt.

Az alábbi felsorolt mellékhatások – amelyek közé azok a nemkívánt események tartoznak, amelyeket a kettős-vak klinikai vizsgálatok során, az összefüggőség legalaposabb bizonyítékokra támaszkodó értékelése alapján legalább esetlegesen a cinakalcet kezelésnek tulajdoníthatónak értékeltek, és amelyek a placebo csoportban tapasztaltat meghaladó mértékben fordultak elő -, az alábbi konvenciónak megfelelően szerepelnek: nagyon gyakori (> 1/10); gyakori (> 1/100, < 1/10); nem gyakori (> 1/1000, < 1/100); ritka (> 1/10 000, < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000).

Immunrendszeri betegségek

Nem gyakori: túlérzékenységi reakciók

Anyagcsere és táplálkozási betegségek

Gyakori: anorexia.

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: szédülés, paraesthesia.

Nem gyakori: konvulzív görcsrohamok.

Emésztőrendszeri betegségek

Nagyon gyakori: hányinger, hányás.

Nem gyakori: dyspepsia, hasmenés.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: kiütés.

Vázizom és kötőszöveti betegségek

Gyakori: myalgia.

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: asthenia.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Gyakori: hypocalcaemia (lásd 4.4 pont), csökkent tesztoszteronszint (lásd 4.4 pont).

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

A Parareg biztonsági profilja ezekben a betegpopulációkban általában összhangban van a krónikus vesebetegségben szenvedők esetében megfigyelttel. Ezekben a betegpopulációkban mellékhatásként leggyakrabban hányinger és hányás jelentkezett.

Posztmarketing tapasztalat

A posztmarketing biztonságossági ellenőrzések során egyedülálló, idioszinkráziás esetekben előfordult hipotenzio és/vagy a szívelégtelenség rosszabbodása cinakalcet-tel kezelt, károsodott kardiális funkciójú betegeknél.

4.9 Túlادagolás

Dialíziskezelésben részesülő betegekben napi egyszeri 300 mg-ig megnövelt dózisokat biztonságosan alkalmaztak.

A Parareg túlادagolása hypocalcaemiához vezethet. Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a hypocalcaemia tüneteire vonatkozóan, illetve tüneti és támogató kezelést kell alkalmazni. Mivel a cinakalcet nagymértékben kötődik fehérjékhez, ezért a hemodialízis nem hatásos a túlادagolás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Anti-parathyroid szerek. ATC kód: H05BX01.

Hatásmechanizmus

A PTH elválasztás fő szabályozója a mellékpajzsmirigy fő sejtjének felszínén elhelyezkedő kalcium érzékelő receptor. A cinakalcet olyan kalcimimetikus vegyület, amely a kalcium érzékelő receptor extracelluláris kalciumra való érzékenységének fokozása útján közvetlenül csökkenti a PTH koncentrációját. A PTH csökkenése maga után vonja a szérum kalcium-koncentráció következményes csökkenését.

A PTH-szint csökkenése korrelációban áll a cinakalcet koncentrációjával. Röviddel a gyógyszer bevétele követően a PTH szintje csökkenni kezd és mintegy 2-6 óra elteltével éri el mélypontját, amely megfelel a cinakalcet $C_{\max}$ értékének. Ezután, azzal párhuzamosan, ahogyan a cinakalcet szint csökkenni kezd, a PTH-koncentráció a beadás után eltelt mintegy 12. óráig emelkedik, majd ezt követően a PTH szuppresszió megközelítőleg állandó szinten marad a napi egyszeri adagolási időköz végéig. A Parareg-gel folytatott klinikai vizsgálatokban a PTH-koncentrációkat az adagolások közötti időszak végén határozták meg.

A steady-state állapot elérését követően a szérumszint kalcium-koncentrációja a következő gyógyszerbeadás idejéig állandó szinten marad.

Szekunder hyperparathyreosis

Három, 6-hónapos, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatot végeztek dialízissel kezelt, nem kontrollált szekunder hyperparathyreosis-os, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek körében ($n=1136$). A vizsgálati alanyok demográfiai és kiinduláskori jellemzői reprezentatívak voltak a szekunder hyperparathyreosisban szenvedő és dialíziskezelésben részesülő betegpopulációra. A cinakalcet illetve a placebo csoportokban a 3 vizsgálatban a kiinduláskor mért iPTH-koncentrációk átlagértéke 733 pg/ml, illetve 683 pg/ml (77,8 pmol/l illetve 72,4 pmol/l) volt. A vizsgálatba történt bekapcsolódásuk idején a betegek 66%-a részesült kezelésben D-vitamin szteroloikkal, továbbá > 90% kapott foszfátkötő készítményeket. A cinakalcet kezelést kapott betegekben a standard ellátásban részesülő és placebóval kezelt betegekhez képest az iPTH, a szérumszint kalcium-foszfor szorzat ($Ca \times P$), a kalcium és a foszfor szignifikáns csökkenését észlelték, és ezek az eredmények következetesen megfigyelhetők voltak mindhárom vizsgálatban. Az egyes vizsgálatokban a primer végpontot ($a \leq 250$ pg/ml [$\leq 26,5$ pmol/l] iPTH értékkel rendelkező betegek részaránya) a cinakalcet kezelésben részesülő betegek 41%-a, 46%-a és 35%-a érte el, szemben a placebóval kezelt betegek esetében regisztrált 4%-kal, 7%-kal és 6%-kal. A cinakalcet kezelést kapott betegeknek megközelítőleg 60%-a ért el $\geq 30\%$ -os csökkenést iPTH-szintjei tekintetében, és ez a hatás következetesen érvényesült a kiinduláskori iPTH-szintek teljes spektrumán keresztül. A szérumszint $Ca \times P$, kalcium és foszfor értékek átlagos csökkenése sorrendben 14%, 7% ill. 8% volt.

Az iPTH és a $Ca \times P$ csökkenése egészen 12 hónapig tartó kezelés során is fennmaradt. A cinakalcet iPTH és a $Ca \times P$ értékeit, valamint a kalcium- és a foszfor-koncentrációkat csökkentő hatását nem befolyásolta a kiinduláskori iPTH vagy $Ca \times P$ -szint, a dialízis módja (peritoneális dialízis vagy hemodialízis), a dialízis időtartama, vagy az, hogy alkalmaztak-e D-vitamin szteroloikat vagy sem.

A PTH-szint csökkenése együtt járt a csont-anyagcsere markerjeinek (csont-specifikus alkalikus foszfatáz, N-telopeptid, csont-átalakulás és csont fibrózis) nem szignifikáns mértékű csökkenéseivel. A csonttörésekre és a mellékpajzsmirigy eltávolításra 6 és 12 hónapos vizsgálatok összesített adatai alapján elvégzett Kaplan-Meier becslések értékei a cinakalcet csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a kontroll csoportban.

A klinikai vizsgálati adatok alapján a dialízisben nem részesülő, szekunder hyperparathyreosisban szenvedő krónikus vesebetegekben a cinakalcet hasonló mértékben csökkentette a PTH-koncentrációt, mint a dialízissel kezelt, végstádiumú veseelégtelenségben és szekunder hyperparathyreosisban szenvedő betegek esetében, de a hatásosságot, a relatív ártalmatlanságot, az optimális adagokat és a kezelés célértékeit nem állapították meg a dialíziskezelés előtt álló, veseelégtelenségben szenvedő betegekben. Ezek a klinikai vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a dialízis kezelésben nem részesülő, cinakalcet-tel kezelt krónikus vesebetegek a hypocalcaemia szempontjából fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, mint a cinakalcet-tel kezelt, dializált végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek, ami feltehetően az alacsonyabb kiinduláskori kalcium-koncentrációval és/vagy a maradék vese-funkció meglétével magyarázható.

Mellékpajzsmirigy-karcinóma és primer hyperparathyreosis

Egy kulcsfontosságú vizsgálatban 46 beteg (29 mellékpajzsmirigy-karcinómás, és 17 primer hyperparathyreosisban szenvedő beteg [akiknél a parathyroidectomiát nem tudták elvégezni vagy az ellenjavallt volt]) részesült cinacalcet kezelésben maximálisan 3 éven keresztül (átlag: 328 nap a mellékpajzsmirigy-karcinómás és 347 nap a primer hyperparathyreosisban szenvedő betegek esetében). A cinacalcet adagolása a naponta kétszer 30 mg-tól a naponta négyszer 90 mg-ig terjedő dózistartományban történt. A vizsgálat elsődleges végpontja a szérumszint legalább 1 mg/dl (legalább 0,25 mmol/l)-es csökkenése volt. Mellékpajzsmirigy-karcinómában szenvedő betegekben az átlagos szérumszint 14,1 mg/dl-ről 12,4 mg/dl-re (3,5 mmol/l-ről 3,1 mmol/l-re) csökkent, míg a primer hyperparathyreosisban szenvedő betegekben a szérumszint 12,7 mg/dl-ről 10,4 mg/dl-re (3,2 mmol/l-ről 2,6 mmol/l-re) csökkent. A 29, mellékpajzsmirigy-karcinómás betegből 18 (62%) a 17, primer hyperparathyreosisban szenvedő betegből pedig 15 (88%) ért el ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l) mértékű szérumszint csökkenést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Parareg orális adagolását követően a cinacalcet maximális plazmakoncentrációját mintegy 2–6 óra múlva éri el.

Az egyes vizsgálatok adatait összehasonlítva, a cinacalcet abszolút biohasznosulása éhgyomrú egyéneknél 20–25%-ra becsülhető. A Parareg táplálékkal együtt történő alkalmazása mintegy 50–80%-kal növeli meg a cinacalcet biológiai hasznosíthatóságát. A plazma cinacalcet-koncentrációjának fokozódása is hasonló mértékű, tekintet nélkül az elfogyasztott ételek zsírtartalmára.

A felszívódást követően a cinacalcet koncentrációja bifázisos lefutással csökken, ahol a kezdeti felezési idő megközelítőleg 6 óra, míg a terminális felezési idő mintegy 30–40 óra. A steady state gyógyszerkoncentráció elérésére 7 napon belül kerül sor, minimális felhalmozódás mellett. A cinacalcet AUC és C_{max} értéke a naponta egyszeri 30 mg és 180 mg közötti dózistartományban megközelítőleg lineáris növekedést mutat. A felszívódás 200 mg feletti dózisok esetén telítődést mutat, ami valószínűleg a vegyület gyenge fokú oldékonyságának tulajdonítható. A cinacalcet farmakokinetikája nem változik az idővel. Az eloszlási térfogat magas (megközelítőleg 1000 liter), ami széleskörű eloszlást jelez. A cinacalcet mintegy 97%-a kötődik a plazmafehérjékhez, és csak minimális mennyiségben kerül be a vörösvértestekbe.

A cinacalcet metabolizmusában számos enzim vesz részt, elsősorban a CYP3A4 és a CYP1A2 (a CYP1A2 szerepének klinikai jellemzésére eddig még nem került sor). A keringésben megtalálható főbb metabolitok inaktívak.

In vitro adatok alapján megállapítható, hogy a cinacalcet a CYP2D6 enzim erős gátlószere, viszont klinikailag releváns koncentrációkban nem blokkol egyéb CYP izoenzimeket, ideértve a CYP1A2-t, CYP2C8-at, CYP2C9-et, CYP2C19-et, és CYP3A4-et is, továbbá nem indukálja a CYP1A2-t, CYP2C19-et, ill. a CYP3A4-et.

Egészséges önkénteseknek 75 mg-os radioaktívan jelzett dózisban történt adagolását követően a cinacalcet gyors és extenzív metabolizmuson esett keresztül oxidáció útján, melyet konjugáció követett. A radioaktivitás kiürülésének elsődleges útvonala a metabolitok veséken át történő kiválasztódása volt. Az alkalmazott dózis megközelítőleg 80%-a volt visszanyerhető a vizeletből, míg mintegy 15%-a a székletből.

Időskorúak: A cinacalcet farmakokinetikájában az életkor következtében nem fordulnak elő klinikailag releváns eltérések.

Veseelégtelenség: A cinacalcet farmakokinetikai profilja enyhe, mérsékelt, illetve súlyos veseelégtelenségben szenvedő, valamint hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel kezelt betegekben hasonló, mint az egészséges önkéntesek esetében.

Májelégtelenség: A cinakalcet farmakokinetikáját az enyhe májkárosodás nem befolyásolja érzékelhetően. Normál májfunkcióval rendelkező vizsgálati alanyokkal összehasonlítva a cinakalcet átlagos AUC értéke mintegy kétszer magasabb volt a mérsékelt fokú májkárosodásban szenvedő betegekben, illetve megközelítőleg négyszer magasabb volt a súlyosan májkárosodott személyek esetében. A cinakalcet átlagos felezési ideje mérsékelt és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekben sorrendben 33%-kal és 70%-kal hosszabbodott meg. A cinakalcet fehérjékhez való kötődését a májfunkció romlása nem befolyásolta. Mivel az alkalmazott dózis a megfelelő biztonsági és hatásossági paraméterek figyelembevételével minden beteg esetében egyedileg kerül titrálásra, ezért a májkárosodásban szenvedő betegek esetében további dózismódosítást nem szükséges végezni (lásd 4.2. és 4.4. pont).

Nem: A cinakalcet clearance-e nőkben alacsonyabb lehet, mint férfiakban. Mivel az adagot minden beteg számára egyedileg határozzák meg, nem szükséges az adagolás további módosítása a nemkülönbségek miatt.

Gyermekek és serdülőkorúak: A cinakalcet farmakokinetikáját < 18 éves életkorú betegek esetében eddig még nem tanulmányozták.

Dohányzás: A cinakalcet clearance-e magasabb dohányzókban, mint nemdohányzóknál, valószínűleg a CYP1A2 közvetítette metabolizmus indukciója miatt. Ha a beteg abbahagyja a dohányzást vagy dohányni kezd, a cinakalcet plazmaszintje változhat, és az adag módosítása válhat szükségessé.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cinakalcet nyulakban nem bizonyult teratogénnek a szekunder hyperparathyreosis kezelésére alkalmazott maximális humán dózis (napi 180 mg) AUC alapján kiszámított 0,4-szeres dózisban. A nemteratogén dózis patkányban a szekunder hyperparathyreosis kezelésére alkalmazott maximális dózis AUC alapján számított 4,4-szerese volt. A hímek és a nőstények termékenysége nem gyakoroltak hatást a 180 mg/nap humán dózis egészen négyszereséig terjedő expozíciók sem (a naponta 360 mg maximális klinikai dózissal kezelt betegek kicsiny populációjában a biztonsági ráhagyás értéke a fentiek mintegy felét teszi ki).

Vemhes patkányokban az alkalmazott legmagasabb dózis mellett a testtömeg és a táplálékfogyasztás enyhe fokú csökkenését tapasztalták. A magzati testtömeg csökkenését figyelték meg patkányban olyan dózisok alkalmazásakor, amelyek következtében az anyaállatokban súlyos hypocalcaemia lépett fel. Nyulakban kimutatták, hogy a cinakalcet áthatol a méhlepényen.

A cinakalcet nem mutatott semmilyen genotoxikus vagy rákkeltő potenciált. A toxikológiai vizsgálatokból eredő biztonsági ráhagyások értékei azért alacsonyak, mert az állatmodellekben fellépő hypocalcaemia befűtölte az alkalmazható dózisok felső értékét. Szürkehályogot és a szemlencse homályosságát figyelték meg a rágsálókban végzett ismételt adagolású toxikológiai és karcinogenitási vizsgálatokban, de nem észlelték sem kutyákban ill. majmokban, sem azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol ellenőrizték a szürkehályog-kialakulást. Ismert, hogy hypocalcaemia következtében rágsálókban szürkehályog fordulhat elő.

In vitro vizsgálatokban a szerotonin transzporterre és a K_{ATP} -csatornákra vonatkozó IC_{50} -értékek sorrendben 7- ill. 12-szer nagyobbak voltak, mint az ugyanolyan kísérleti körülmények között mért, kalcium-érzékelő receptorokra vonatkozó EC_{50} -értékek. Ennek klinikai jelentősége nem ismert, de nem zárható ki teljesen annak lehetősége, hogy a cinakalcet ezekre a másodlagos receptorokra is hat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hidegduzzadó keményítő (kukorica)
Mikrokristályos cellulóz
Povidon
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Tabletta bevonat

Carnauba viasz
Opadry II, zöld: (Laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), glicerintriacetát, Indigókármin (E132), sárga vas-oxid (E172))
Opadry, színtelen: (Hipromellóz, macrogol)
Opacode fekete, nyomtató tinta: (Sellak máz (sellak), fekete vas-oxid (E172))

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismeretesek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buborékfólia: 4 év.
Palack: 4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tablettát tartalmazó Aclá/PVC/PVAc/Alumínium buborékfólia. Csomagolási egységek: 1 buborékfólia (14 tablettát), 2 buborékfólia (28 tablettát), 6 buborékfólia (84 tablettát) dobozonként.

Nagysűrűségű polietilénből (HDPE) készült palack nedvességgel nem ártó betéttel és garanciazárast biztosító poliészter gyűrűvel ellátott gyermek-biztonságizárás polipropilén kupakkal lezárva, 1 dobozban. Minden palack 30 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/009-011

EU/1/04/293/012

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2004. október 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

Medicinal product no longer authorised

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszerkészítmény.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Mellékhatás-figyelő rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1. Moduljában bemutatott mellékhatás-figyelő rendszer 3. számú verziójának megfelelő mellékhatás-figyelő rendszer a készítmény forgalomba kerülése előtt és a forgalmazás során mindvégig rendelkezésre álljon és működjen.

Kockázatkezelési Terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatok és további farmakovigilancia tevékenységek elvégzésére, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2. Moduljában bemutatott Kockázatkezelési Terv 2007. november 9.-i verziójának és a Kockázatkezelési Terv CHMP által jóváhagyott bármilyen későbbi frissítéseinek megfelelően.

A CHMP által kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek kockázatkezelési rendszereiről szóló útmutató alapján a frissített Kockázatkezelési Tervet a következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentéssel egy időben kell benyújtani.

Továbbá, frissített Kockázatkezelési Tervet kell benyújtani

- amikor új információ válik elérhetővé, mely hatással lehet a jelenlegi Biztonságossági Specifikációra, Farmakovigilancia Tervre vagy a kockázat csökkentését célzó tevékenységekre
- a (farmakovigilancia vagy a kockázatsökkentés szempontjából) fontos állomás elérését követő 60 napon belül
- az EMEA kérésére

Medicinal product no longer authorised

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Medicinal product no longer authorised

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKFÓLIA DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 30 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db tabletta
28 db tabletta
84 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/001-003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Parareg 30 mg tableta
Cinacalcet

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé Biotec S.p.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Medicinal product no longer authorised

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 30 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 30 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKFÓLIA DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 60 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db tabletta
28 db tabletta
84 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/005-007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Parareg 60 mg tabletta
Cinacalcet

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé Biotec S.p.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Medicinal product no longer authorised

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 60 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 60 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKFÓLIA DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 90 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db tabletta
28 db tabletta
84 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/009-011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Parareg 90 mg tableta
Cinacalcet

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dompé Biotec S.p.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Medicinal product no longer authorised

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 90 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Parareg 90 mg filmtabletta
Cinacalcet

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg cinacalcet (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrát.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/293/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Medicinal product no longer authorised

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Parareg 30 mg filmdoboz
Parareg 60 mg filmdoboz
Parareg 90 mg filmdoboz
Cinacalcet

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át másnak, mert számára ártalmas lehet még akkor is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Parareg és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Parareg szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Parareg-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Parareg-et tárolni?
6. További információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Parareg és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Parareg a mellékpajzsmirigy-hormon (parat hormon, PTH)-, kalcium- és foszforszinteket szabályozza a szervezetben. A mellékpajzsmirigyekkel kapcsolatos betegségek kezelésére alkalmazható. A 4 mellékpajzsmirigy a pajzsmirigy közelében a nyakon található kicsiny mirigyekből áll, amelyek mellékpajzsmirigy-hormont (parat hormont avagy PTH-t) termelnek.

A Parareg javallt:

- következményes mellékpajzsmirigy-túlműködés kezelésére dialízis kezelésben részesülő vesebetegekben.
- A vér magas -kalciumszintjének (hiperkalcémia) csökkentésére mellékpajzsmirigykarcinómás betegekben.
- A vér magas -kalciumszintjének (hiperkalcémia) csökkentésére primer mellékpajzsmirigy-túlműködésben szenvedő betegekben, akiknél a vér kalciumszintje a mellékpajzsmirigyeltávolítás után továbbra is magas, vagy akiknél a mellékpajzsmirigyeltávolítás nem lehetséges.

Elsődleges és következményes mellékpajzsmirigy-túlműködés esetén a mellékpajzsmirigyek túl sok PTH-t termelnek. Ennek következtében csökkenhet a csontokban a kalcium mennyisége, ami csontfájdalomhoz és csonttörésekhez, vér- és érrendszeri problémákhoz, vesekőképződéshez, mentális megbetegedésekhez és kómához vezethet.

2. TUDNIVALÓK A PARAREG SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Parareg-et

- **NE** szedje a Parareg-et, ha **allergiás** (túlérzékeny) a cinakalcetre vagy a Parareg bármely egyéb összetevőjére.

A Parareg fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A Parareg szedésének megkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg vannak vagy bármikor korábban voltak

- **görcsrohamai** (epilepsziás görcsök vagy konvulziók). A görcsrohamok kialakulásának nagyobb a kockázata azoknál akiknek már korábban is voltak ilyen rohamai.
- **májpanaszai**

A Parareg-kezelés alatt feltétlenül tájékoztatnia kell kezelőorvosát arról is, ha:

- a dohányzást elkezdte, ill. abbahagyta, mivel ez befolyásolhatja a Parareg hatását.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

Az alábbi gyógyszerek befolyásolhatják a Parareg hatását.

- **bőr- vagy gombás fertőzések** kezelésére használt gyógyszerek (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- **baktérium-fertőzések** kezelésére használt antibiotikumok (telitromicin, rifampicin);
- **HIV-fertőzés és AIDS** kezelésére használt gyógyszer (ritonavir).

Az alábbi gyógyszerek hatását a Parareg befolyásolhatja:

- **depresszió** kezelésére használt gyógyszerek (amitriptilin, dezipramin, nortriptilin, klomipramin és fluvoxamin);
- **a pulzusszám szabályozására** használt gyógyszerek (flekainid és propafenon);
- **magas vérnyomás** kezelésére használt gyógyszer (metoprolol, ha szívelégtelenség kezelésére adják);
- **baktérium-fertőzések** kezelésére használt antibiotikum (ciprofloxacin).

A Parareg egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Parareg-et étkezéskor vagy röviddel étkezés után kell bevenni.

Terhesség és szoptatás

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, vagy ha terhességet tervez. A Parareg hatásait nem vizsgálták terhességben. Terhesség esetén kezelőorvosa a kezelés módosítását rendelheti, mivel a Parareg károsíthatja a magzatot.

Nem ismeretes, hogy a Parareg kiválasztódik-e az emberi anyatejjel. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy abba kell-e hagynia a szoptatást, vagy a Parareg kezelést.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Parareg valószínűleg nem gyakorol befolyást a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ennek ellenére a Parareg bevitelét követően ajánlatos megvárnia, hogyan érzi magát, mielőtt gépjárművet vezetne, vagy gépet kezelne.

Ha bizonyos cukrokra érzékeny

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A PARAREG-ET?

18 év alatti gyermekek nem szedhetik a Parareg-et.

A Parareg-et mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos valamiben, ellenőrizze azt orvosával vagy gyógyszerészával. Kezelőorvosa meg fogja Önnek mondani, hogy mennyit kell a Parareg-ből bevennie.

A Parareg-et szájon át kell bevenni, étkezés közben vagy röviddel étkezések után. A tablettákat egészben kell bevenni, és nem szabad szétörni.

Kezelőorvosa rendszeres időközönként vérmintákat fog levenni Öntől, hogy megállapíthassa, hogyan reagál a Parareg-kezelésre, és módosítja az adagolást, ha szükséges.

Amennyiben következményes mellékpajzsmirigy-túlműködés miatt áll kezelés alatt

A Parareg szokásos kezdő dózisa naponta egyszer 30 mg (egy tabletta).

Amennyiben mellékpajzsmirigy-rák vagy elsődleges mellékpajzsmirigy-túlműködés miatt áll kezelés alatt miatt áll kezelés alatt

A Parareg szokásos kezdő dózisa naponta kétszer 30 mg (egy tabletta).

Ha az előírtnál több Parareg-et vett be

Amennyiben a kelleténél nagyobb mennyiségű Parareg-et vett be, haladéktalanul érintkezésbe kell lépnie kezelőorvosával.

Ha elfelejtette bevenni a Parareg-et

A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Amennyiben elfelejtette bevenni a Parareg-et, szedje be a következő dózist ugyanúgy, mint szokásos esetben egyébként is tenné.

Ha bármilyen kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, a Parareg is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 Parareg-et szedő betegből több mint 1-nél előforduló) mellékhatások:

- hányinger és a hányás, ezek a mellékhatások rendszerint meglehetősen enyhe lefolyásúak és nem tartanak sokáig.

Gyakori (100 Parareg-et szedő betegből több mint 1-nél előforduló) **mellékhatások:**

- szédülés
- zsibbadás, bizsergés (fonákézés)
- étvágytalanság (anorexia)
- izomfájdalom (mialgia)
- gyengeség (aszténia)
- kiütés
- csökkent tesztoszteronszint

Nem gyakori (1000 Parareg-et szedő betegből több mint 1-nél előforduló) **mellékhatások:**

- görcsrohamok
- emésztési zavar (diszpepszia)
- hasmenés
- allergiás reakció (túlérzékenység)

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Önnél fellép a száj környékének zsibbadása vagy bizsergése, izomfájdalmak vagy görcsök, valamint görcsrohamok jelentkeznek, **haladéktalanul értesítse róla kezelőorvosát**. Ezek arra utalhatnak, hogy vérében a kalciumszint túl alacsony (hipokalcémia).

A Parareg bevitelét követően igen kis számú, szívelégtelenségben szenvedő betegnél, a szívbetegség rosszabbodott. Alacsony vérnyomás (hipotenzió) szintén előfordult ennél a néhány betegnél. Mivel ilyen kis számú eset fordult elő, nem ismeretes, hogy a Parareg okozta-e ezeket, vagy sem.

5. HOGYAN KELL A PARAREG-ET TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje a Parareg-et. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Vagy: A dobozon és a csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje a Parareg-et. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszert nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Parareg

A készítmény hatóanyaga a cinakalcet. Minden filmtabletta 30 mg, 60 mg vagy 90 mg cinakalcetet tartalmaz (hidroklorid só formájában).

Egyéb összetevők:

- Hidegenduzzadó kukoricakeményítő
- Mikrokristályos cellulóz
- Povidon

- Kroszpovidon
- Magnézium-sztearát
- Vízmentes koloid szilícium-dioxid.

A tabletták bevonata:

- Karnauba viasz
- Opadry zöld (tartalma: laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid [E171], glicerín-triacetát, indigókármin [E132], sárga vas-oxid [E172])
- Opadry színtelen (tartalma: hipromellóz, makrogol)

A nyomáshoz használt tinta tartalma: sellak máz, fekete vas-oxid (E172).

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Parareg világoszöld színű filmtabletta. Alakja ovális és az egyik oldalára “30”, “60” vagy “90”, a másik oldalára pedig az Amgen név van nyomtatva.

A Parareg buborékfóliás csomagolásban kerül forgalomba 30 mg, 60 mg vagy 90 mg hatóanyag-tartalmú filmtabletták formájában.

A buborékfólia csomagolások 14, 28, vagy 84 tablettát tartalmaznak dobozonként.

A Parareg 30 mg, 60 mg vagy 90 mg hatóanyag-tartalmú filmtablettákat tartalmazó palackban, dobozban kerül forgalomba.

Minden palack 30 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Gyártó:

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milánó
Olaszország

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.