

Medicinal product no longer authorised

## **I PRIEDAS**

### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Parareg 30 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 30 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

30 mg: šviesiai žalios, ovalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta „AMGEN“, o kitoje – „30“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, kuriems yra terminalinė inkstų liga (TIL) ir kuriems taikomas palaikomasis gydymas dialize, antrinei hiperparatirozei (HPT) gydyti.

Parareg gali būti gydymo fosfato rišikliais ir(ar) vitamino D steroliais dalis.

Hiperkalcemijos mažinimas pacientams:

- sergantiems prieskydinių liaukų karcinoma,
- sergantiems pirmine HPT, kuriems, atsižvelgiant į kalcio koncentraciją serume, yra reikalinga paratireoidektomija (pagal tinkamas gydymo gaires), tačiau kurios dėl klinikinių priežasčių arba kontraindikacijų atlikti negalima.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Geriamasis vaistas. Parareg rekomenduojama vartoti valgant ar iš karto po valgio, nes tyrimai parodė, kad su maistu vartojamo cinakalceto biologinis prieinamumas didėja (žr. 5.2 skyrių). Tabletę reikia nuryti visą, jos negalima dalyti.

#### Kepenų pažeidimas

Pradinės dozės keisti nereikia, tačiau gydytojas, titruodamas Parareg dozę ir tęsdamas gydymą, privalo atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų pažeidimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### **Antrinė hiperparatirozė**

#### Suaugę ir senyvi žmonės (> 65 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems yra 30 mg vieną kartą per parą. Parareg dozę reikia koreguoti kas 2-4 savaites iki didžiausios 180 mg vieną kartą per parą dozės, kad dializuojamiems pacientams būtų pasiekta tikslinė PTH (prieskydinio hormono) koncentracija 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), nustatant intaktinį PTH (iPTH). PTH koncentracija turi būti nustatoma praėjus mažiausiai 12 valandų po Parareg dozės. Reikia vadovautis šiuolaikinėmis gydymo gairėmis.

PTH koncentraciją reikia nustatyti 1-4 savaites nuo gydymo Parareg pradžios arba dozės koregavimo. Palaikomojo gydymo metu PTH reikia matuoti maždaug kas 1-3 mėnesius. PTH koncentracijai nustatyti galima analizuoti intaktinę PTH (iPTH) ar biointaktinę PTH (biPTH). Gydymas Parareg neturi įtakos iPTH ir biPTH santykiui.

Informacija apie cinakalceto FK/FD (farmakokinetinių/ farmakodinaminių savybių) pobūdį nurodyta 5.1 skyriuje.

Titruojant dozę, būtina dažnai nustatyti serumo kalcio koncentraciją, taip pat ją analizuoti vieną savaitę pradėjus gydyti Parareg ar pakoregavus jo dozę. Nustačius palaikomąją dozę, serumo kalcio koncentraciją reikia matuoti kas mėnesį. Jei serumo kalcio koncentracija pasidaro mažesnė už normą, būtina imtis atitinkamų priemonių (žr. 4.4 skyrių). Reikia tinkamai koreguoti kartu taikomą gydymą fosfato riškiais ir(ar) vitamino D steroliais.

#### Vaikai ir paaugliai

Vaisto saugumas ir efektyvumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams nenustatyti.

### **Prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė**

#### Suaugę ir senyvi (> 65 metų) asmenys

Rekomenduojama pradinė Parareg dozė suaugusiems yra 30 mg du kartus per parą. Parareg dozę reikia titruoti kas 2-4 savaites tokia seka – 30 mg du kartus per parą, 60 mg du kartus per parą, 90 mg du kartus per parą ir 90 mg tris ar keturis kartus per parą, tiek kiek reikia, kad serumo kalcio koncentracija būtų mažesnė negu viršutinė normos riba ar lygi jai. Didžiausia klinikiniuose tyrimuose vartota dozė buvo 90 mg keturis kartus per parą.

Serumo kalcio koncentraciją reikia matuoti vieną savaitę pradėjus gydyti Parareg ar pakoregavus jo dozę. Nustačius palaikomąją dozę, serumo kalcio koncentraciją reikia tirti kas 2-3 mėnesius. Parinkus didžiausią Parareg dozę, būtina periodiškai nustatyti serumo kalcį. Jei nepavyksta palaikyti kliniškai reikšmingo serumo kalcio koncentracijos, sumažinimo, reikia išnagrinėti galimybę nutraukti gydymą Parareg reikia nutraukti (žr. 5.1 skyrių).

#### Vaikai ir paaugliai

Vaisto saugumas ir efektyvumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams nenustatyti.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Traukuliai

Lėtine inkstų liga (LIL) sergančių dializuojamų pacientų trijų klinikinių tyrimų metu penki procentai Parareg ir placebo grupių tiriamųjų tyrimo pradžioje pranešė apie buvusius traukulius. Šių tyrimų metu traukulių stebėta 1,4 % Parareg gydytų ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų. Skirtingo traukulių dažnio priežastis neišaiškinta, tačiau traukulių slenkstį reikšmingai mažina sumažėjusi serumo kalcio koncentracija.

#### Hipotenzija ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimas

Rinkoje esančio vaisto saugumo stebėjimo tyrimų metu registruoti pavieniai idiosinkraziniai hipotenzijos ir (arba) pasunkėjusio širdies nepakankamumo atvejai pacientams, kurių širdies funkcija

buvo sutrikusi. Šiais atvejais negalima visiškai paneigti priežastinio ryšio su cinakalceto vartojimu, tam įtakos gali turėti sumažėjusi serumo kalcio koncentracija. Klinikinių tyrimų duomenimis hipotenzija pasireiškė 7% cinakalcetą vartojusių pacientų, 12% placebo vartojusių pacientų, o širdies nepakankamumas pasireiškė 2% cinakalcetą ar placebo vartojusių pacientų.

### Serumo kalcis

Parareg negalima skirti pacientams, kurių serumo kalcio koncentracija (koreguota pagal albuminą) yra mažesnė už apatinę normos ribą. Cinakalcetas mažina serumo kalcio koncentraciją, todėl pacientus būtina atidžiai stebėti dėl galimos hipokalcemijos (žr. 4.2 skyrių). 4 % dializuojamų LIL sergančių pacientų, kurie vartojo Parareg, serumo kalcio rodmenys buvo mažesni kaip 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Nustačius hipokalcemiją, kalcio koncentracijai serume padidinti galima vartoti kalcio turinčių fosfatų rišiklių, vitamino D sterolių ir (arba) naudoti dializės tirpalus su koreguota kalcio koncentracija. Jei hipokalcemija neišnyksta, Parareg dozę reikia sumažinti ar vaisto vartojimą nutraukti. Hipokalcemija gali pasireikšti parestezija, mialgija, mėšlungiu, tetanija ir traukuliais.

Cinakalceto negalima skirti LIL sergantiems pacientams, kuriems nėra atliekama dializė. Tyrimų duomenys rodo, kad cinakalcetą vartojantiems LIL sergantiems pacientams, kuriems nėra atliekama dializė, kyla didesnė hipokalcemijos (serumo kalcio koncentracija < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) rizika, lyginant su cinakalcetą vartojančiais LIL sergančiais pacientais, kuriems dializė atliekama. Taip gali būti dėl mažesnės pradinės kalcio koncentracijos ir (arba) dėl likutinės inkstų funkcijos.

### Bendrieji įspėjimai

Jei PTH koncentracija yra nuolat mažesnė, negu maždaug 1,5 karto sumažinta viršutinė normos riba, nustatoma pagal iPTH, gali prasidėti adinaminė kaulų liga. Jei PTH koncentracija pasidaro mažesnė už rekomenduojamas tikslines ribas Parareg gydomiems pacientams, Parareg dozę ir (ar) vitamino D sterolių dozę reikia sumažinti arba gydymą nutraukti.

### Testosterono koncentracija

Testosterono koncentracija dažnai yra mažesnė už normą pacientams, kuriems yra terminalinė inkstų ligos stadija. Dializuojamų terminalinė inkstų liga sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad pacientų, 6 mėnesius gydytų Parareg, laisvo testosterono koncentracijos sumažėjimo mediana yra 31,3 %, o vartojusiųjų placebo – 16,3 %. Šio tyrimo tęsinio, atlikto atviru būdu, metu nustatyta, kad Parareg gydytiems pacientams per tolesnius 3 metus laisvo ar bendro testosterono koncentracija daugiau nemažėjo. Klinikinė šios serumo testosterono koncentracijos sumažėjimo reikšmė nežinoma.

### Kepenų nepakankamumas

Dėl galimai 2-4 kartus didesnės cinakalceto koncentracijos kraujo plazmoje pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas (pagal Child-Pugh klasifikaciją), Parareg turi būti skiriamas atsargiai ir gydytojas privalo atidžiai stebėti šiuos pacientus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sąveika

Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Parareg vartojama kartu su stipriais CYP3A4 ir(ar) CYP1A2 inhibitoriais ar induktoriais. Kartais tenka koreguoti Parareg dozę (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Parareg vartojama kartu su individualiai titruojamais siauro terapinio indekso vaistais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP2D6. Kartais tenka koreguoti kartu vartojamo vaisto dozę (4.5 skyrių).

Rūkančiųjų cinakalceto koncentracija plazmoje gali būti mažesnė dėl CYP1A2 medijuojamo metabolizmo indukcijos. Cinakalceto dozę gali tekti koreguoti, jei cinakalcetą vartojantis pacientas pradeda ar meta rūkyti (žr. 4.5 skyrių).

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

### Kitų vaistinių preparatų poveikis cinakalcetui

Cinakalcetą iš dalies metabolizuoja fermentas CYP3A4. Kai kartu vartojama ketokonazolio po 200 mg du kartus per parą, stipraus CYP3A4 inhibitoriaus, cinakalceto koncentracija padidėja maždaug 2 kartus. Parągę dozę kartais tenka koreguoti, jei šį vaistą vartojantis pacientas pradės ar baigs gydytis stipriu šio fermento inhibitoriumi (pvz., ketokonazoliu, itrakonazoliu, telitromicinu, vorikonazoliu, ritonaviru) ar induktoriumi (pvz., rifampicinu) (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad cinakalcetą dalinai metabolizuoja CYP1A2. Rūkymas indukuoja CYP1A2; nustatyta, kad rūkančiųjų cinakalceto klirensas buvo 36-38 % didesnis lyginant su nerūkančiais. Stiprių CYP1A2 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, ciprofloksacino) poveikis cinakalceto koncentracijai plazmoje netirtas. Dozę gali tekti koreguoti, jei pacientas pradeda ar meta rūkyti, taip pat jei kartu pradedamas ar nutraukiamas gydymas stipriais CYP1A2 inhibitoriais.

*Kalcio karbonatas.* Kartu vartojamas kalcio karbonatas (vienkartinė 1500 mg dozė) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

*Sevelameras.* Kartu vartojamas sevelameras (2400 mg tris kartus per parą) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

*Pantoprazolis.* Kartu vartojamas pantoprazolis (80 mg vieną kartą per parą) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

### Cinakalceto poveikis kitiems vaistiniams preparatams

*Vaistiniai preparatai, metabolizuojami fermento P450 2D6 (CYP2D6).* Cinakalcetas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius. Kartais tenka koreguoti kartu vartojamo vaisto dozę, kai Parągę vartojama kartu su individualiai titruojamu, siauro terapinio indokso vaistu, kurį daugiausiai metabolizuoja CYP2D6 (pvz., flekainidu, propafenonu, metoprololiu, skiriamais esant širdies nepakankamumui, dezimipraminu, nortriptilinu, klomipraminu) (žr. 4.4 skyrių).

*Desipraminas:* kartu su 90 mg cinakalceto vieną kartą per parą vartojant 50 mg desipramino, daugiausiai CYP2D6 metabolizuojamo triciklio antidepresanto, desipramino ekspresija padidėjo 3,6 karto (90 %; PI 3,0; 4,4) CYP2D6 sistemoje.

*Varfarinas.* Kartotinės geriamojo cinakalceto dozės neveikia varfarino farmakokinetikos ar farmakodinamikos (vertinant pagal protrombino laiką ir VII krešėjimo faktorių).

Cinakalcetas neveikia R- ir S-varfarino farmakokinetikos, taip pat vartojamas kartotinai nesukelia autoindukcijos. Tai rodo, kad cinakalcetas neindukuoja žmogaus CYP3A4, CYP1A2 ar CYP2C9.

*Midazolamas:* kartu su cinakalcetu (90 mg) vartojant geriamojo midazolamo (2 mg), CYP3A4 ir CYP3A5 fermentų substrato, midazolamo farmakokinetika nepakito. Šie duomenys rodo, kad cinakalcetas neįtakoja CYP3A4 ir CYP3A5 sistemoje metabolizuojamų vaistų, pvz., kai kurių anestetikų, sedatyvų, įskaitant ciklosporiną ir takrolimusą, farmakokinetikos.

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie cinakalceto vartojimą nėštumo metu. Tyrimų su gyvūnais metu tiesioginio žalingo poveikio vaikingumui, jauniklių atsivedimui arba atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta. Tiriant apvaisintas žiurkes ir triušes nenustatyta embriotoksinio/fetotoksinio poveikio, išskyrus sumažėjusį žiurkių, kurios gavo patelei toksišką dozę, vaisių kūno svorį (žr. 5.3 skyrių). Parągę nėščiosioms skirti tik tada, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Nežinoma, ar cinakalceto išsiskiria į motinos pieną. Cinakalceto išsiskiria į žiurkių pieną laktacijos laikotarpiu bei yra didelis koncentracijos piene ir plazmoje santykis. Sprendimas nutraukti kūdikio žindymą, ar Parareg vartojimą, priimamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Antrinė hiperparatirozė

Pristatyti kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose 656 pacientai vartojo Parareg ir 470 pacientų placebo iki 6 mėnesių, duomenys. Dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo pykinimas ir vėmimas, pasireiškę atitinkamai 31 % Parareg vartojusių ir 19 % placebo vartojusių bei 27 % Parareg vartojusių ir 15 % placebo vartojusių asmenų. Daugumai pacientų pykinimas bei vėmimas buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir laikini. Dažniausiai gydymą reikėjo nutraukti dėl šių nepageidaujamų poveikių – dėl pykinimo (1 % vartojusiųjų placebo, 5 % vartojusiųjų cinakalcetą) ir vėmimo (< 1% vartojusiųjų placebo, 4 % vartojusiųjų cinakalcetą).

Nepageidaujamos reakcijos, kurios bent jau galimai susijusios su gydymu cinakalcetu, vertinant pagal įrodymais pagrįstą priežastinio ryšio nustatymą, ir stebėtos dažniau negu vartojant placebo dvigubai auklų tyrimų metu, išvardytos žemiau pagal šį susitarimą: labai dažnos (> 1/10), dažnos (> 1/100, <1/10), nedažnos (> 1/1 000, < 1/100), retos (> 1/10 000, < 1/1 000), labai retos (< 1/10 000).

##### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Nedažni: padidėjęs jautrumas reakcijos

##### *Metabolizmo ir mitybos sutrikimai*

Dažni: anoreksija.

##### *Nervų sistemos sutrikimai*

Dažni: galvos svaigimas, parestezija.

Nedažni: traukuliai.

##### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Labai dažni: pykinimas, vėmimas.

Nedažni: dispepsija, viduriavimas.

##### *Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

Dažni: išbėrimas.

##### *Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai*

Dažni: mialgija.

##### *Bendrų sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Dažni: astenija.

##### *Tyrimai*

Dažni: hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių), sumažėjusi testosterono koncentracija (žr. 4.4 skyrių).

##### Prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Parareg saugumo pobūdis šiems pacientams iš esmės atitinka saugumą sergantiesiems lėtine inkstų liga. Dažniausios NVR šiems pacientams buvo pykinimas ir vėmimas.

## Patirtis vaistui esant rinkoje

Rinkoje esančio vaisto saugumo stebėjimo tyrimų metu cinakalcetą vartojusiems pacientams, kurių širdies funkcija buvo sutrikusi, registruota pavienių idiosinkrazinių hipotenzijos ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimo atvejų.

## **4.9 Perdozavimas**

Titruotos dozės iki 300 mg vieną kartą per parą buvo saugios dializuojamiems pacientams.

Parareg perdozavimas gali sukelti hipokalcemiją. Vaistą perdozavusį pacientą reikia stebėti dėl hipokalcemijos požymių ir taikyti simptominių bei pagalbinį gydymą. Cinakalcetas labai gerai jungiasi su baltymais, todėl hemodializė neefektyvi gydant perdozavimą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiparatiroidiniai vaistai, ATC kodas – H05B X01.

#### Veikimo mechanizmas

Pagrindiniai PTH sekrecijos reguliatoriai yra kalcio koncentracijai jautrūs receptoriai, išsidėstę ant prieskydinių liaukų pagrindinių ląstelių paviršiaus. Cinakalcetas yra kalcimimetikas, kuris tiesiogiai mažina PTH koncentraciją didindamas kalcio koncentracijai jautrių receptorių jautrumą ekstraląsteliniam kalciumui. Sumažėjus PTH, kartu sumažėja serume kalcio koncentracija.

PTH koncentracijos sumažėjimas koreliuoja su cinakalceto koncentracija. Pavartojus dozę, greitai, maždaug po 2-6 valandų, PTH sumažėja iki mažausio lygmens. Tai atitinka cinakalceto  $C_{max}$ . Paskui, kai cinakalceto koncentracija pradeda mažėti, PTH koncentracija didėja iki 12 valandų po dozės vartojimo, vėliau PTH slopinimas išlieka maždaug pastovus iki dozavimo vieną kartą per parą intervalo pabaigos. Parareg klinikinių tyrimų metu PTH koncentracija buvo nustatoma dozavimo intervalo pabaigoje.

Kai pasiekama pastovi būklė, serumo kalcio koncentracija nekinta per dozavimo intervalą.

#### Antrinė hiperparatirozė

Trys 6 mėnesių dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai buvo atlikti dializuojamiems TIL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta nekontroliuojama antrinė HPT (n=1136). Demografiniai ir pradiniai duomenys atspindėjo dializuojamų pacientų su antrine HPT populiaciją. Vidutinė pradinė iPTH koncentracija per visus 3 tyrimus buvo 733 pg/ml ir 683 pg/ml (77,8 pmol/l ir 72,4 pmol/l) atitinkamai cinakalceto ir placebo grupių pacientams. Įtraukimo į tyrimą metu 66 % pacientų vartojo vitamino D sterolių ir > 90 % – fosfato rišiklių. Reikšmingai sumažėjusi iPTH, serumo kalcio-fosforo junginių ( $Ca \times P$ ), kalcio ir fosforo koncentracija stebėta cinakalcetą vartojusiems pacientams lyginant su placebo vartojusiaisiais, kuriems buvo taikoma įprastinė priežiūra. Šie rezultatai buvo panašūs visų trijų tyrimų metu. Kiekvieno tyrimo pagrindinis rezultatas (pacientų, kurių iPTH  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l), dalis) buvo pasiektas 41 %, 46 % ir 35 % pacientų, gavusių cinakalcetą ir, palyginimui, 4 %, 7 % ir 6 % placebo gavusių pacientų. Maždaug 60 % cinakalcetu gydytų pacientų  $\geq 30$  % sumažėjo iPTH koncentracija. Šis poveikis nekito per visą pradinį iPTH koncentracijų spektrą. Serumo  $Ca \times P$ , kalcio ir fosforo koncentracija vidutiniškai sumažėjo atitinkamai 14 %, 7 % ir 8 %.

Sumažėjusi iPTH ir  $Ca \times P$  koncentracija išliko per 12 gydymo mėnesių. Cinakalcetas sumažino iPTH ir  $Ca \times P$ , kalcio ir fosforo lygį, nesvarbu, kokie buvo pradiniai iPTH ar  $Ca \times P$  rodmenys, dializės

rūšis (peritoninė dializė ar hemodializė), dializės trukmė, ar buvo vartojama vitamino D sterolių ar jų nebuvo vartojama.

Sumažėjusi PTH buvo susijusi su šiek tiek sumažėjusiais kaulų metabolizmo žymenimis (kaulams specifinė šarminė fosfatazė, N-telopeptidu, kaulų apykaita ir kaulų fibroze). Įvertinus jungtinius 6 mėnesių ir 12 mėnesių klinikinių tyrimų duomenis, Kaplano-Meierio kaulų lūžių bei paratiroidektomijų rodikliai buvo kur kas mažesni cinakalcetą vartojusių pacientų lyginant su kontrolinės grupės tiriamųjų rodikliais.

Mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad LIL sergantiems nedializuojamiems pacientams, kuriems buvo nustatyta antrinė HPT, cinakalcetas sumažino PTH koncentraciją panašiai kaip ir dializuojamiems TIL ir antrine HPT sergantiems pacientams. Tačiau nedializuojamų pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, gydymo efektyvumas, saugumas, optimalios dozės ir gydymo kritiniai taškai nenustatyti. Šie tyrimai rodo, kad LIL sergantiems nedializuojamiems ir cinakalcetą vartojantiems pacientams hipokalcemijos rizika yra padidėjusi, lyginant su TIL sergančiais dializuojamais ir cinakalcetą vartojančiais pacientais. Tai gali būti dėl mažesnės pradinės kalcio koncentracijos ir (arba) likutinės inkstų funkcijos.

#### Priešskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Pagrindinio tyrimo metu 46 pacientai (29 sirgo priešskydinių liaukų karcinoma, 17 – pirmine HPT), kuriems paratiroidektomija buvo neveiksminga arba jai atlikti buvo kontraindikacijų, buvo gydomi cinakalcetu iki 3 metų (priešskydinių liaukų karcinoma sergantys pacientai buvo gydomi vidutiniškai 328 dienas, pirmine HPT sergantys pacientai – vidutiniškai 347 dienas). Cinakalceto tiriamieji vartojo nuo 30 mg du kartus per parą iki 90 mg keturis kartus per parą. Pirmą mėnesį vertinamoji baigtis buvo kalcio kiekio sumažėjimas serume  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Priešskydinių liaukų karcinoma sergančių pacientų vidutinė kalcio koncentracija serume sumažėjo nuo 14,1 mg/dl iki 12,4 mg/dl (nuo 3,5 mmol/l iki 3,1 mmol/l), o pirmine HPT sergančių pacientų kalcio koncentracija serume sumažėjo nuo 12,7 mg/dl iki 10,4 mg/dl (nuo 3,2 mmol/l iki 2,5 mmol/l). Aštoniolikai iš 29 (62%) pacientų, sergančių priešskydinių liaukų karcinoma, ir penkiolikai iš 17 (88%) pacientų, sergančių pirmine HPT, kalcio koncentracija serume sumažėjo  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Išgėrus Parareg, didžiausia cinakalceto koncentracija kraujo plazmoje susidaro maždaug po 2-6 valandų.

Palyginus tyrimus nustatyta, kad absoliutus nevalgusių asmenų cinakalceto biologinis prieinamumas yra apie 20-25 %. Kai Parareg vartojama su maistu, maždaug 50-80 % padidėja cinakalceto biologinis prieinamumas. Cinakalceto koncentracijos plazmoje padidėjimas nepriklauso nuo riebalų kiekio maiste.

Po absorbcijos cinakalceto koncentracija mažėja dvifaziškai, pradinis pusinės eliminacijos periodas yra apie 5 val., o galutinis pusinės eliminacijos periodas – 30-40 val. Pastovi vaisto koncentracija plazmoje susidaro per 7 dienas su labai maža kumuliacija. Kai dozė yra nuo 30 mg iki 180 mg vieną kartą per parą, cinakalceto AUC ir  $C_{max}$  didėja beveik linijiškai. Kai dozė yra didesnė kaip 200 mg, absorbcija būna įsotinta, tikriausiai dėl blogo tirpumo. Cinakalceto farmakokinetika nekinta laiko atžvilgiu. Pasiskirstymo tūris yra didelis (maždaug 1000 litrų), tai rodo, kad jis plačiai pasiskirsto. Maždaug 97 % cinakalceto jungiasi su plazmos baltymais ir jo labai nedaug pasiskirsto eritrocituose.

Cinakalcetą metabolizuoja daug fermentų, svarbiausi jų yra CYP3A4 ir CYP1A2 (CYP1A2 indėlis kliniškai neįvertintas). Pagrindiniai cirkuliuojantys metabolitai yra neaktyvūs.

Pagal *in vitro* duomenis cinakalcetas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius, tačiau kliniškai susidarančios jo koncentracijos neinhibuoja kitų CYP fermentų, įskaitant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4, arba gali indukuoti CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4.

Sveikiems savanoriams pavartojus 75 mg žymėtojo preparato, cinakalcetas buvo greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas oksidacijos ir paskui konjugacijos būdu. Pagrindinis radioaktyvumo eliminacijos būdas – metabolitų išsiskyrimas pro inkstus. Maždaug 80 % dozės išsiskiria su šlapimu ir 15 % – su išmatomis.

*Senyvi pacientai.* Nėra kliniškai reikšmingų amžiaus sąlygotų cinakalceto farmakokinetikos skirtumų.

*Inkstų nepakankamumas.* Pacientų, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų nepakankamumas, taip pat tų, kuriems taikoma hemodializė ar peritoninė dializė, cinakalceto farmakokinetika yra panaši į sveikų savanorių.

*Kepenų nepakankamumas.* Nesunkus kepenų nepakankamumas reikšmingai neveikia cinakalceto farmakokinetikos. Lyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija normali, vidutinis cinakalceto AUC buvo maždaug 2 kartus didesnis sergančiųjų vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu ir maždaug 4 kartus – sergančiųjų sunkiu kepenų nepakankamumu. Vidutinis cinakalceto pusinės eliminacijos periodas pailgėja 33 % ir 70 % pacientams, kuriems atitinkamai yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų nepakankamumas. Cinakalceto jungimosi su baltymais neveikia sutrikusi kepenų funkcija. Dozė titruojama kiekvienam pacientui individualiai atsižvelgiant į saugumo ir efektyvumo rodiklius, todėl papildomai dozės koreguoti nereikia asmenims, kuriems yra kepenų sutrikimų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

*Lytis.* Moterų cinakalceto klirensas gali būti mažesnis negu vyrų. Dozė yra titruojama kiekvienam pacientui, todėl pagal lytį papildomai dozės koreguoti nereikia.

*Vaikai ir paaugliai.* Cinakalceto farmakokinetika netirta jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

*Rūkymas.* Rūkančiųjų cinakalceto klirensas yra didesnis negu nerūkančiųjų, tikriausiai dėl CYP1A2 medijuojamo metabolizmo indukcijos. Jeigu pacientas nustoja ar pradeda rūkyti, cinakalceto koncentracija plazmoje gali keistis, ir gali tekti koreguoti dozę.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Cinakalcetas, kurio buvo skiriama 0,4 (pagal AUC) didžiausios žmogaus dozės antrinei HPT (180 mg per parą) gydyti, triušių teratogeniškai neveikė. Neteratogeninė dozė žiurkėms buvo 4,4 karto (pagal AUC) didesnė negu didžiausia dozė antrinei HPT gydyti. Vartojant iki 4 kartų didesnę dozę negu žmogaus 180 mg per parą dozė (nedidelės pacientų, gavusių 360 mg per parą dozę, dalies saugumo ribos būtų maždaug pusė atkėsciau nurodytų dozių), poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Duodant didžiausias dozes, šiek tiek sumažėjo apvaisintų žiurkių kūno svoris bei jų suėdamo maisto kiekis. Kai buvo duodama dozė, sukelianti sunkią hipokalcemiją apvaisintoms patelėms, stebėtas sumažėjęs vaisių svoris. Nustatyta, kad cinakalceto praeina pro triušių placentos barjerą.

Cinakalcetas neveikė genotoksiškai ar kancerogeniškai. Pagal toksikologinių tyrimų duomenis saugumo ribos yra siauros dėl nuo dozės priklausomos hipokalcemijos, stebėtos tiriant gyvūnų modelius. Katarakta ir lęšiuko drumstis buvo pastebėti graužikų pakartotinės dozės toksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimuose, tačiau šios būklės nebuvo pastebėtos tiriant šunis ar beždžiones, taip pat klinikiniuose tyrimuose, kuriuose buvo stebimas ir kataraktos formavimasis. Žinoma, kad graužikams katarakta formuojasi dėl hipokalcemijos.

*In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad, esant vienodoms eksperimento sąlygoms, IC<sub>50</sub> vertės serotonino pernašai ir K<sub>ATP</sub> kanalams buvo, atitinkamai, 7 ir 12 kartų didesnės už EC<sub>50</sub> kalcio koncentracijai jautriems receptoriams vertę. Klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau negalima visiškai paneigti galimybės, kad cinakalcetas veikia šiuos antrinius taikinius.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Tabletės šerdis

Peptizuotas kukurūzų krakmolos  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas  
Krospovidonas  
Magnio stearatas  
Koloidinis bevandenis silicio oksidas

#### Tabletės dangalas

Karnaubo vaškas  
Opadry II žaliasis: (laktozės monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), glicerolio triacetatas, FD&C mėlynasis (E132), geltonasis geležies oksidas (E172))  
Opadry skaidrusis: (hipromeliozė, makrogolis)  
Opacode juodasis, užrašo rašalas: (šelako lakas (šelakas), juodasis geležies oksidas (E172))

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė: 4 metai.  
Buteliukas: 4 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aclar/PVC/PVAc/aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 tablečių. Dėžutėje yra 1 lizdinė plokštelė (14 tablečių), 2 lizdinės plokštelės (28 tabletės) arba 6 lizdinės plokštelės (84 tabletės).

Didelio tankio polietileno (HDPE) buteliukas su džioviklio talpa ir poliesterio vija bei vaikų neatidaromą polipropileno dangteliu su indukcinę plombą, patalpintas kartoninėje dėžutėje. Viena buteliuke yra 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Specialių reikalavimų nėra.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

**8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO LIUDIJIMO NUMERIAI**

EU/1/04/293/001-003

EU/1/04/293/004

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA**

2004 m. spalio 22 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Parareg 60 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 60 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

60 mg: šviesiai žalios, ovalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta „AMGEN“, o kitoje – „60“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, kuriems yra terminalinė inkstų liga (TIL) ir kuriems taikomas palaikomasis gydymas dialize, antrinei hiperparatirozei (HPT) gydyti.

Parareg gali būti gydymo fosfato rišikliais ir(ar) vitamino D steroliais dalis.

Hiperkalcemijos mažinimas pacientams:

- sergantiems prieskydinių liaukų karcinoma,
- sergantiems pirmine HPT, kuriems, atsivėlgiant į kalcio koncentraciją serume, yra reikalinga paratireoidektomija (pagal tinkamas gydymo gaires), tačiau kurios dėl klinikinių priežasčių arba kontraindikacijų atlikti negalima.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Geriamasis vaistas. Parareg rekomenduojama vartoti valgant ar iš karto po valgio, nes tyrimai parodė, kad su maistu vartojamo cinakalceto biologinis prieinamumas didėja (žr. 5.2 skyrių). Tabletę reikia nuryti visą, jos negalima dalyti.

#### Kepenų pažeidimas

Pradinės dozės keisti nereikia, tačiau gydytojas, titruodamas Parareg dozę ir tęsdamas gydymą, privalo atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų pažeidimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### **Antrinė hiperparatirozė**

##### Suaugę ir senyvi žmonės (> 65 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems yra 30 mg vieną kartą per parą. Parareg dozę reikia koreguoti kas 2-4 savaites iki didžiausios 180 mg vieną kartą per parą dozės, kad dializuojamiems pacientams būtų pasiekta tikslinė PTH (prieskydinio hormono) koncentracija 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), nustatant intaktinį PTH (iPTH). PTH koncentracija turi būti nustatoma praėjus mažiausiai 12 valandų po Parareg dozės. Reikia vadovautis šiuolaikinėmis gydymo gairėmis.

PTH koncentraciją reikia nustatyti 1-4 savaites nuo gydymo Parareg pradžios arba dozės koregavimo. Palaikomojo gydymo metu PTH reikia matuoti maždaug kas 1-3 mėnesius. PTH koncentracijai nustatyti galima analizuoti intaktinę PTH (iPTH) ar biointaktinę PTH (biPTH). Gydymas Parareg neturi įtakos iPTH ir biPTH santykiui.

Informacija apie cinakalceto FK/FD (farmakokinetinių/ farmakodinaminių savybių) pobūdį nurodyta 5.1 skyriuje.

Titruojant dozę, būtina dažnai nustatyti serumo kalcio koncentraciją, taip pat ją analizuoti vieną savaitę pradėjus gydyti Parareg ar pakoregavus jo dozę. Nustačius palaikomąją dozę, serumo kalcio koncentraciją reikia matuoti kas mėnesį. Jei serumo kalcio koncentracija pasidaro mažesnė už normą, būtina imtis atitinkamų priemonių (žr. 4.4 skyrių). Reikia tinkamai koreguoti kartu taikomą gydymą fosfato rišikliais ir(ar) vitamino D steroliais.

#### Vaikai ir paaugliai

Vaisto saugumas ir efektyvumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams nenustatyti.

### **Prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė**

#### Suaugę ir senyvi (> 65 metų) asmenys

Rekomenduojama pradinė Parareg dozė suaugusiesiems yra 30 mg du kartus per parą. Parareg dozę reikia titruoti kas 2-4 savaites tokia seka – 30 mg du kartus per parą, 60 mg du kartus per parą, 90 mg du kartus per parą ir 90 mg tris ar keturis kartus per parą, tiek kiek reikia, kad serumo kalcio koncentracija būtų mažesnė negu viršutinė normos riba ar lygi jai. Didžiausia klinikiniuose tyrimuose vartota dozė buvo 90 mg keturis kartus per parą.

Serumo kalcio koncentraciją reikia matuoti vieną savaitę pradėjus gydyti Parareg ar pakoregavus jo dozę. Nustačius palaikomąją dozę, serumo kalcio koncentraciją reikia tirti kas 2-3 mėnesius. Parinkus didžiausią Parareg dozę, būtina periodiškai nustatyti serumo kalcį. Jei nepavyksta palaikyti kliniškai reikšmingo serumo kalcio koncentracijos, sumažinimo, reikia išnagrinėti galimybę nutraukti gydymą Parareg reikia nutraukti (žr. 5.1 skyrių).

#### Vaikai ir paaugliai

Vaisto saugumas ir efektyvumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams nenustatyti.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Traukuliai

Lėtine inkstų liga (LIL) sergančių dializuojamų pacientų trijų klinikinių tyrimų metu penki procentai Parareg ir placebo grupių tiriamųjų tyrimo pradžioje pranešė apie buvusius traukulius. Šių tyrimų metu traukulių stebėta 1,4 % Parareg gydytų ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų. Skirtingo traukulių dažnio priežastis neaiški, tačiau traukulių slenkstį reikšmingai mažina sumažėjusi serumo kalcio koncentracija.

#### Hipotenzija ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimas

Rinkoje esančio vaisto saugumo stebėjimo tyrimų metu registruoti pavieniai idiosinkraziniai hipotenzijos ir (arba) pasunkėjusio širdies nepakankamumo atvejai pacientams, kurių širdies funkcija buvo sutrikusi. Šiais atvejais negalima visiškai paneigti priežastinio ryšio su cinakalceto vartojimu,

tam įtakos gali turėti sumažėjusi serumo kalcio koncentracija. Klinikinių tyrimų duomenimis hipotenzija pasireiškė 7% cinakalcetą vartojusių pacientų, 12% placebo vartojusių pacientų, o širdies nepakankamumas pasireiškė 2% cinakalcetą ar placebo vartojusių pacientų.

### Serumo kalcis

Parareg negalima skirti pacientams, kurių serumo kalcio koncentracija (koreguota pagal albuminą) yra mažesnė už apatinę normos ribą. Cinakalcetas mažina serumo kalcio koncentraciją, todėl pacientus būtina atidžiai stebėti dėl galimos hipokalcemijos (žr. 4.2 skyrių). 4 % dializuojamų LIL sergančių pacientų, kurie vartojo Parareg, serumo kalcio rodmenys buvo mažesni kaip 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Nustačius hipokalcemiją, kalcio koncentracijai serume padidinti galima vartoti kalcio turinčių fosfato rišiklių, vitamino D sterolių ir (arba) naudoti dializės tirpalus su koreguota kalcio koncentracija. Jei hipokalcemija neišnyksta, Parareg dozę reikia sumažinti ar vaisto vartojimą nutraukti. Hipokalcemija gali pasireikšti parestezija, mialgija, mėšlungiu, tetanija ir traukuliais.

Cinakalceto negalima skirti LIL sergantiems pacientams, kuriems nėra atliekama dializė. Tyrimų duomenys rodo, kad cinakalcetą vartojantiems LIL sergantiems pacientams, kuriems nėra atliekama dializė, kyla didesnė hipokalcemijos (serumo kalcio koncentracija < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) rizika, lyginant su cinakalcetą vartojančiais LIL sergančiais pacientais, kuriems dializė atliekama. Taip gali būti dėl mažesnės pradinės kalcio koncentracijos ir (arba) dėl likutinės inkstų funkcijos.

### Bendrieji įspėjimai

Jei PTH koncentracija yra nuolat mažesnė, negu maždaug 1,5 karto sumažinta viršutinė normos riba, nustatoma pagal iPTH, gali prasidėti adinaminė kaulų liga. Jei PTH koncentracija pasidaro mažesnė už rekomenduojamas tikslines ribas Parareg gydomiems pacientams, Parareg dozę ir (ar) vitamino D sterolių dozę reikia sumažinti arba gydymą nutraukti.

### Testosterono koncentracija

Testosterono koncentracija dažnai yra mažesnė už normą pacientams, kuriems yra terminalinė inkstų ligos stadija. Dializuojamų terminaline inkstų liga sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad pacientų, 6 mėnesius gydytų Parareg, laisvo testosterono koncentracijos sumažėjimo mediana yra 31,3 %, o vartojusiųjų placebo – 16,3 %. Šio tyrimo tęsinio, atlikto atviru būdu, metu nustatyta, kad Parareg gydytiems pacientams per tolesnius 3 metus laisvo ar bendro testosterono koncentracija daugiau nemažėjo. Klinikinė šios serumo testosterono koncentracijos sumažėjimo reikšmė nežinoma.

### Kepenų nepakankamumas

Dėl galimai 2-4 kartus didesnės cinakalceto koncentracijos kraujo plazmoje pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas (pagal Child-Pugh klasifikaciją), Parareg turi būti skiriamas atsargiai ir gydytojas privalo atidžiai stebėti šiuos pacientus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sąveika

Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Parareg vartojama kartu su stipriais CYP3A4 ir(ar) CYP1A2 inhibitoriais ar induktoriais. Kartais tenka koreguoti Parareg dozę (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Parareg vartojama kartu su individualiai titruojamais siauro terapinio indekso vaistais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP2D6. Kartais tenka koreguoti kartu vartojamo vaisto dozę (4.5 skyrių).

Rūkančiųjų cinakalceto koncentracija plazmoje gali būti mažesnė dėl CYP1A2 medijuojamo metabolizmo indukcijos. Cinakalceto dozę gali tekti koreguoti, jei cinakalcetą vartojantis pacientas pradeda ar meta rūkyti (žr. 4.5 skyrių).

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

### Kitų vaistinių preparatų poveikis cinakalcetui

Cinakalcetą iš dalies metabolizuoja fermentas CYP3A4. Kai kartu vartojama ketokonazolio po 200 mg du kartus per parą, stipraus CYP3A4 inhibitoriaus, cinakalceto koncentracija padidėja maždaug 2 kartus. Parągę dozę kartais tenka koreguoti, jei šį vaistą vartojantis pacientas pradės ar baigs gydytis stipriu šio fermento inhibitoriumi (pvz., ketokonazoliu, itraconazoliu, telitromicinu, vorikonazoliu, ritonaviru) ar induktoriumi (pvz., rifampicinu) (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad cinakalcetą dalinai metabolizuoja CYP1A2. Rūkymas indukuoja CYP1A2; nustatyta, kad rūkančiųjų cinakalceto klirensas buvo 36-38 % didesnis lyginant su nerūkančiais. Stiprių CYP1A2 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, ciprofloksacino) poveikis cinakalceto koncentracijai plazmoje netirtas. Dozę gali tekti koreguoti, jei pacientas pradeda ar meta rūkyti, taip pat jei kartu pradedamas ar nutraukiamas gydymas stipriais CYP1A2 inhibitoriais.

*Kalcio karbonatas.* Kartu vartojamas kalcio karbonatas (vienkartinė 1500 mg dozė) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

*Sevelameras.* Kartu vartojamas sevelameras (2400 mg tris kartus per parą) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

*Pantoprazolis.* Kartu vartojamas pantoprazolis (80 mg vieną kartą per parą) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

### Cinakalceto poveikis kitiems vaistiniams preparatams

*Vaistiniai preparatai, metabolizuojami fermento P450 2D6 (CYP2D6).* Cinakalcetas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius. Kartais tenka koreguoti kartu vartojamo vaisto dozę, kai Parągę vartojama kartu su individualiai titruojamu, siauro terapinio indokso vaistu, kurį daugiausiai metabolizuoja CYP2D6 (pvz., flekainidu, propafenonu, metoprololiu, skiriamais esant širdies nepakankamumui, dezimipraminu, nortriptilinu, klomipraminu) (žr. 4.4 skyrių).

*Desipraminas:* kartu su 90 mg cinakalceto vieną kartą per parą vartojant 50 mg desipramino, daugiausiai CYP2D6 metabolizuojamo triciklio antidepresanto, desipramino ekspresija padidėjo 3,6 karto (90 %; PI 3,0; 4,4) CYP2D6 sistemoje.

*Varfarinas.* Kartotinės geriamojo cinakalceto dozės neveikia varfarino farmakokinetikos ar farmakodinamikos (vertinant pagal protrombino laiką ir VII krešėjimo faktorių).

Cinakalcetas neveikia R- ir S-varfarino farmakokinetikos, taip pat vartojamas kartotinai nesukelia autoindukcijos. Tai rodo, kad cinakalcetas neindukuoja žmogaus CYP3A4, CYP1A2 ar CYP2C9.

*Midazolamas:* kartu su cinakalcetu (90 mg) vartojant geriamojo midazolamo (2 mg), CYP3A4 ir CYP3A5 fermentų substrato, midazolamo farmakokinetika nepakito. Šie duomenys rodo, kad cinakalcetas neįtakoja CYP3A4 ir CYP3A5 sistemoje metabolizuojamų vaistų, pvz., kai kurių anestetikų, sedatyvų, spasmolitikų, įskaitant ciklosporiną ir takrolimusą, farmakokinetikos.

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie cinakalceto vartojimą nėštumo metu. Tyrimų su gyvūnais metu tiesioginio žalingo poveikio vaikingumui, jauniklių atsivedimui arba atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta. Tiriant apvaisintas žiurkes ir triušes nenustatyta embriotoksinio/fetotoksinio poveikio, išskyrus sumažėjusį žiurkių, kurios gavo patelei toksišką dozę, vaisių kūno svorį (žr. 5.3 skyrių). Parągę nėščiosioms skirti tik tada, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Nežinoma, ar cinakalceto išsiskiria į motinos pieną. Cinakalceto išsiskiria į žiurkių pieną laktacijos laikotarpiu bei yra didelis koncentracijos piene ir plazmoje santykis. Sprendimas nutraukti kūdikio žindymą, ar Parareg vartojimą, priimamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Antrinė hiperparatirozė

Pristatyti kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose 656 pacientai vartojo Parareg ir 470 pacientų placebo iki 6 mėnesių, duomenys. Dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo pykinimas ir vėmimas, pasireiškę atitinkamai 31 % Parareg vartojusių ir 19 % placebo vartojusių bei 27 % Parareg vartojusių ir 15 % placebo vartojusių asmenų. Daugumai pacientų pykinimas bei vėmimas buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir laikini. Dažniausiai gydymą reikėjo nutraukti dėl šių nepageidaujamų poveikių – dėl pykinimo (1 % vartojusiųjų placebo, 5 % vartojusiųjų cinakalcetą) ir vėmimo (< 1% vartojusiųjų placebo, 4 % vartojusiųjų cinakalcetą).

Nepageidaujamos reakcijos, kurios bent jau galimai susijusios su gydymu cinakalcetu, vertinant pagal įrodymais pagrįstą priežastinio ryšio nustatymą, ir stebėtos dažniau negu vartojant placebo dvigubai aklų tyrimų metu, išvardytos žemiau pagal šį susitarimą: labai dažnos (> 1/10), dažnos (> 1/100, < 1/10), nedažnos (> 1/1 000, < 1/100), retos (> 1/10 000, < 1/1 000), labai retos (< 1/10 000).

##### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Nedažni: padidėjęs jautrumas reakcijos

##### *Metabolizmo ir mitybos sutrikimai*

Dažni: anoreksija.

##### *Nervų sistemos sutrikimai*

Dažni: galvos svaigimas, parestezija

Nedažni: traukuliai.

##### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Labai dažni: pykinimas, vėmimas.

Nedažni: dispepsija, viduriavimas.

##### *Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

Dažni: išbėrimas.

##### *Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai*

Dažni: mialgija.

##### *Bendrų sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Dažni: astenija.

##### *Tyrimai*

Dažni: hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių), sumažėjusi testosterono koncentracija (žr. 4.4 skyrių).

##### Prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Parareg saugumo pobūdis šiems pacientams iš esmės atitinka saugumą sergantiesiems lėtine inkstų liga. Dažniausios NVR šiems pacientams buvo pykinimas ir vėmimas.

## Patirtis vaistui esant rinkoje

Rinkoje esančio vaisto saugumo stebėjimo tyrimų metu cinakalcetą vartojusiems pacientams, kurių širdies funkcija buvo sutrikusi, registruota pavienių idiosinkrazinių hipotenzijos ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimo atvejų.

### **4.9 Perdozavimas**

Titruotos dozės iki 300 mg vieną kartą per parą buvo saugios dializuojamiems pacientams.

Parareg perdozavimas gali sukelti hipokalcemiją. Vaistą perdozavusį pacientą reikia stebėti dėl hipokalcemijos požymių ir taikyti simptominių bei pagalbinį gydymą. Cinakalcetas labai gerai jungiasi su baltymais, todėl hemodializė neefektyvi gydant perdozavimą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiparatiroidiniai vaistai, ATC kodas – H05B X01.

#### Veikimo mechanizmas

Pagrindiniai PTH sekrecijos reguliatoriai yra kalcio koncentracijai jautrūs receptoriai, išsidėstę ant prieskydinių liaukų pagrindinių ląstelių paviršiaus. Cinakalcetas yra kalcimimetikas, kuris tiesiogiai mažina PTH koncentraciją didindamas kalcio koncentracijai jautrių receptorių jautrumą ekstraląsteliniam kalciumui. Sumažėjus PTH, kartu sumažėja serume kalcio koncentracija.

PTH koncentracijos sumažėjimas koreliuoja su cinakalceto koncentracija. Pavartojus dozę, greitai, maždaug po 2-6 valandų, PTH sumažėja iki mažausio lygmens. Tai atitinka cinakalceto  $C_{max}$ . Paskui, kai cinakalceto koncentracija pradeda mažėti, PTH koncentracija didėja iki 12 valandų po dozės vartojimo, vėliau PTH slopinimas išlieka maždaug pastovus iki dozavimo vieną kartą per parą intervalo pabaigos. Parareg klinikinių tyrimų metu PTH koncentracija buvo nustatoma dozavimo intervalo pabaigoje.

Kai pasiekama pastovi būklė, serumo kalcio koncentracija nekinta per dozavimo intervalą.

#### Antrinė hiperparatirozė

Trys 6 mėnesių dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai buvo atlikti dializuojamiems TIL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta nekontroliuojama antrinė HPT (n=1136). Demografiniai ir pradiniai duomenys atspindėjo dializuojamų pacientų su antrine HPT populiaciją. Vidutinė pradinė iPTH koncentracija per visus 3 tyrimus buvo 733 pg/ml ir 683 pg/ml (77,8 pmol/l ir 72,4 pmol/l) atitinkamai cinakalceto ir placebo grupių pacientams. Įtraukimo į tyrimą metu 66 % pacientų vartojo vitamino D sterolių ir > 90 % – fosfato rišiklių. Reikšmingai sumažėjusi iPTH, serumo kalcio-fosforo junginių ( $Ca \times P$ ), kalcio ir fosforo koncentracija stebėta cinakalcetą vartojusiems pacientams lyginant su placebo vartojusiaisiais, kuriems buvo taikoma įprastinė priežiūra. Šie rezultatai buvo panašūs visų trijų tyrimų metu. Kiekvieno tyrimo pagrindinis rezultatas (pacientų, kurių iPTH  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l), dalis) buvo pasiektas 41 %, 46 % ir 35 % pacientų, gavusių cinakalcetą ir, palyginimui, 4 %, 7 % ir 6 % placebo gavusių pacientų. Maždaug 60 % cinakalcetu gydytų pacientų  $\geq 30$  % sumažėjo iPTH koncentracija. Šis poveikis nekito per visą pradinį iPTH koncentracijų spektrą. Serumo  $Ca \times P$ , kalcio ir fosforo koncentracija vidutiniškai sumažėjo atitinkamai 14 %, 7 % ir 8 %.

Sumažėjusi iPTH ir  $Ca \times P$  koncentracija išliko per 12 gydymo mėnesių. Cinakalcetas sumažino iPTH ir  $Ca \times P$ , kalcio ir fosforo lygį, nesvarbu, kokie buvo pradiniai iPTH ar  $Ca \times P$  rodmenys, dializės

rūšis (peritoninė dializė ar hemodializė), dializės trukmė, ar buvo vartojama vitamino D sterolių ar jų nebuvo vartojama.

Sumažėjusi PTH buvo susijusi su šiek tiek sumažėjusiais kaulų metabolizmo žymenimis (kaulams specifinė šarminė fosfatazė, N-telopeptidu, kaulų apykaita ir kaulų fibroze). Įvertinus jungtinius 6 mėnesių ir 12 mėnesių klinikinių tyrimų duomenis, Kaplano-Meierio kaulų lūžių bei paratiroidektomijų rodikliai buvo kur kas mažesni cinakalcetą vartojusių pacientų lyginant su kontrolinės grupės tiriamųjų rodikliais.

Mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad LIL sergantiems nedializuojamiems pacientams, kuriems buvo nustatyta antrinė HPT, cinakalcetas sumažino PTH koncentraciją panašiai kaip ir dializuojamiems TIL ir antrine HPT sergantiems pacientams. Tačiau nedializuojamų pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, gydymo efektyvumas, saugumas, optimalios dozės ir gydymo kritiniai taškai nenustatyti. Šie tyrimai rodo, kad LIL sergantiems nedializuojamiems ir cinakalcetą vartojantiems pacientams hipokalcemijos rizika yra padidėjusi, lyginant su TIL sergančiais dializuojamais ir cinakalcetą vartojančiais pacientais. Tai gali būti dėl mažesnės pradinės kalcio koncentracijos ir (arba) likutinės inkstų funkcijos.

#### Priešskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Pagrindinio tyrimo metu 46 pacientai (29 sirgo priešskydinių liaukų karcinoma, 17 – pirmine HPT), kuriems paratiroidektomija buvo neveiksminga arba jai atlikti buvo kontraindikacijų, buvo gydomi cinakalcetu iki 3 metų (priešskydinių liaukų karcinoma sergantys pacientai buvo gydomi vidutiniškai 328 dienas, pirmine HPT sergantys pacientai – vidutiniškai 347 dienas). Cinakalceto tiriamieji vartojo nuo 30 mg du kartus per parą iki 90 mg keturis kartus per parą. Pirmą mėnesį vertinamoji baigtis buvo kalcio kiekio sumažėjimas serume  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Priešskydinių liaukų karcinoma sergančių pacientų vidutinė kalcio koncentracija serume sumažėjo nuo 14,1 mg/dl iki 12,4 mg/dl (nuo 3,5 mmol/l iki 3,1 mmol/l), o pirmine HPT sergančių pacientų kalcio koncentracija serume sumažėjo nuo 12,7 mg/dl iki 10,4 mg/dl (nuo 3,2 mmol/l iki 2,5 mmol/l). Aštoniolikai iš 29 (62%) pacientų, sergančių priešskydinių liaukų karcinoma, ir penkioolikai iš 17 (88%) pacientų, sergančių pirmine HPT, kalcio koncentracija serume sumažėjo  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Išgėrus Parareg, didžiausia cinakalceto koncentracija kraujo plazmoje susidaro maždaug po 2-6 valandų.

Palyginus tyrimus nustatyta, kad absoliutus nevalgusių asmenų cinakalceto biologinis prieinamumas yra apie 20-25 %. Kai Parareg vartojama su maistu, maždaug 50-80 % padidėja cinakalceto biologinis prieinamumas. Cinakalceto koncentracijos plazmoje padidėjimas nepriklauso nuo riebalų kiekio maiste.

Po absorbcijos cinakalceto koncentracija mažėja dvifaziškai, pradinis pusinės eliminacijos periodas yra apie 5 val., o galutinis pusinės eliminacijos periodas – 30-40 val. Pastovi vaisto koncentracija plazmoje susidaro per 7 dienas su labai maža kumuliacija. Kai dozė yra nuo 30 mg iki 180 mg vieną kartą per parą, cinakalceto AUC ir  $C_{max}$  didėja beveik linijiškai. Kai dozė yra didesnė kaip 200 mg, absorbcija būna įsotinta, tikriausiai dėl blogo tirpumo. Cinakalceto farmakokinetika nekinta laiko atžvilgiu. Pasiskirstymo tūris yra didelis (maždaug 1000 litrų), tai rodo, kad jis plačiai pasiskirsto. Maždaug 97 % cinakalceto jungiasi su plazmos baltymais ir jo labai nedaug pasiskirsto eritrocituose.

Cinakalcetą metabolizuoja daug fermentų, svarbiausi jų yra CYP3A4 ir CYP1A2 (CYP1A2 indėlis kliniškai neįvertintas). Pagrindiniai cirkuliuojantys metabolitai yra neaktyvūs.

Pagal *in vitro* duomenis cinakalcetas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius, tačiau kliniškai susidarančios jo koncentracijos neinhibuoja kitų CYP fermentų, įskaitant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4, arba gali indukuoti CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4.

Sveikiems savanoriams pavartojus 75 mg žymėtojo preparato, cinakalcetas buvo greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas oksidacijos ir paskui konjugacijos būdu. Pagrindinis radioaktyvumo eliminacijos būdas – metabolitų išsiskyrimas pro inkstus. Maždaug 80 % dozės išsiskiria su šlapimu ir 15 % – su išmatomis.

*Senyvi pacientai.* Nėra kliniškai reikšmingų amžiaus sąlygotų cinakalceto farmakokinetikos skirtumų.

*Inkstų nepakankamumas.* Pacientų, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų nepakankamumas, taip pat tų, kuriems taikoma hemodializė ar peritoninė dializė, cinakalceto farmakokinetika yra panaši į sveikų savanorių.

*Kepenų nepakankamumas.* Nesunkus kepenų nepakankamumas reikšmingai neveikia cinakalceto farmakokinetikos. Lyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija normali, vidutinis cinakalceto AUC buvo maždaug 2 kartus didesnis sergančiųjų vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu ir maždaug 4 kartus – sergančiųjų sunkiu kepenų nepakankamumu. Vidutinis cinakalceto pusinės eliminacijos periodas pailgėja 33 % ir 70 % pacientams, kuriems atitinkamai yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų nepakankamumas. Cinakalceto jungimosi su baltymais neveikia sutrikusi kepenų funkcija. Dozė titruojama kiekvienam pacientui individualiai atsižvelgiant į saugumo ir efektyvumo rodiklius, todėl papildomai dozės koreguoti nereikia asmenims, kuriems yra kepenų sutrikimų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

*Lytis.* Moterų cinakalceto klirensas gali būti mažesnis negu vyrų. Dozė yra titruojama kiekvienam pacientui, todėl pagal lytį papildomai dozės koreguoti nereikia.

*Vaikai ir paaugliai.* Cinakalceto farmakokinetika netirta jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

*Rūkymas.* Rūkančiųjų cinakalceto klirensas yra didesnis negu nerūkančiųjų, tikriausiai dėl CYP1A2 medijuojamo metabolizmo indukcijos. Jeigu pacientas nustoja ar pradeda rūkyti, cinakalceto koncentracija plazmoje gali keistis, ir gali tekti koreguoti dozę.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Cinakalcetas, kurio buvo skiriama 0,4 (pagal AUC) didžiausios žmogaus dozės antrinei HPT (180 mg per parą) gydyti, triušių teratogeniškai neveikė. Neteratogeninė dozė žiurkėms buvo 4,4 karto (pagal AUC) didesnė negu didžiausia dozė antrinei HPT gydyti. Vartojant iki 4 kartų didesnę dozę negu žmogaus 180 mg per parą dozė (nedidelės pacientų, gavusių 360 mg per parą dozę, dalies saugumo ribos būtų maždaug pusė atkėsciau nurodytų dozių), poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Duodant didžiausias dozes, šiek tiek sumažėjo apvaisintų žiurkių kūno svoris bei jų suėdamo maisto kiekis. Kai buvo duodama dozė, sukelianti sunkią hipokalcemiją apvaisintoms patelėms, stebėtas sumažėjęs vaisių svoris. Nustatyta, kad cinakalceto praeina pro triušių placentos barjerą.

Cinakalcetas neveikė genotoksiškai ar kancerogeniškai. Pagal toksikologinių tyrimų duomenis saugumo ribos yra siauros dėl nuo dozės priklausomos hipokalcemijos, stebėtos tiriant gyvūnų modelius. Katarakta ir lęšiuko drumstis buvo pastebėti graužikų pakartotinės dozės toksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimuose, tačiau šios būklės nebuvo pastebėtos tiriant šunis ar beždžiones, taip pat klinikiniuose tyrimuose, kuriuose buvo stebimas ir kataraktos formavimasis. Žinoma, kad graužikams katarakta formuojasi dėl hipokalcemijos.

*In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad, esant vienodoms eksperimento sąlygoms, IC<sub>50</sub> vertės serotonino pernašai ir K<sub>ATP</sub> kanalams buvo, atitinkamai, 7 ir 12 kartų didesnės už EC<sub>50</sub> kalcio koncentracijai jautriems receptoriams vertę. Klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau negalima visiškai paneigti galimybės, kad cinakalcetas veikia šiuos antrinius taikinius.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Tabletės šerdis

Peptizuotas kukurūzų krakmolos  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas  
Krospovidonas  
Magnio stearatas  
Koloidinis bevandenis silicio oksidas

#### Tabletės dangalas

Karnaubo vaškas  
Opadry II žaliasis: (laktozės monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E111), glicerolio triacetatas, FD&C mėlynasis (E132), geltonasis geležies oksidas (E172))  
Opadry skaidrusis: (hipromeliozė, makrogolis)  
Opacode juodasis, užrašo rašalas: (šelako lakas (šelakas), juodasis geležies oksidas (E172))

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė: 4 metai.  
Buteliukas: 4 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aclar/PVC/PVAc/aliuminio lizdinė plokštelė kurioje yra 14 tablečių. Dėžutėje yra 1 lizdinė plokštelė (14 tablečių), 2 lizdinės plokštelės (28 tabletės) arba 6 lizdinės plokštelės (84 tabletės).

Didelio tankio polietileno (HDPE) buteliukas su džioviklio talpa ir poliesterio vija bei vaikų neatidaromą polipropileno dangteliu su indukcinę plombą, patalpintas kartoninėje dėžutėje. Viena buteliuke yra 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Specialių reikalavimų nėra.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

**8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO LIUDIJIMO NUMERIAI**

EU/1/04/293/005-007

EU/1/04/293/008

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA**

2004 m. spalio 22 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Parareg 90 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 90 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

90 mg: šviesiai žalios, ovalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta „AMGEN“, o kitoje – „90“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, kuriems yra terminalinė inkstų liga (TIL) ir kuriems taikomas palaikomasis gydymas dialize, antrinei hiperparatirozei (HPT) gydyti.

Parareg gali būti gydymo fosfato rišikliais ir(ar) vitamino D steroliais dalis.

Hiperkalcemijos mažinimas pacientams:

- sergantiems prieskydinių liaukų karcinoma,
- sergantiems pirmine HPT, kuriems, atsivėlgiant į kalcio koncentraciją serume, yra reikalinga paratireoidektomija (pagal tinkamas gydymo gaires), tačiau kurios dėl klinikinių priežasčių arba kontraindikacijų atlikti negalima.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Geriamasis vaistas. Parareg rekomenduojama vartoti valgant ar iš karto po valgio, nes tyrimai parodė, kad su maistu vartojamo cinakalceto biologinis prieinamumas didėja (žr. 5.2 skyrių). Tabletę reikia nuryti visą, jos negalima dalyti.

#### Kepenų pažeidimas

Pradinės dozės keisti nereikia, tačiau gydytojas, titruodamas Parareg dozę ir tęsdamas gydymą, privalo atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų pažeidimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### **Antrinė hiperparatirozė**

##### Suaugę ir senyvi žmonės (> 65 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiesiems yra 30 mg vieną kartą per parą. Parareg dozę reikia koreguoti kas 2-4 savaites iki didžiausios 180 mg vieną kartą per parą dozės, kad dializuojamiems pacientams būtų pasiekta tikslinė PTH (prieskydinio hormono) koncentracija 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l), nustatant intaktinį PTH (iPTH). PTH koncentracija turi būti nustatoma praėjus mažiausiai 12 valandų po Parareg dozės. Reikia vadovautis šiuolaikinėmis gydymo gairėmis.

PTH koncentraciją reikia nustatyti 1-4 savaites nuo gydymo Parareg pradžios arba dozės koregavimo. Palaikomojo gydymo metu PTH reikia matuoti maždaug kas 1-3 mėnesius. PTH koncentracijai nustatyti galima analizuoti intaktinę PTH (iPTH) ar biointaktinę PTH (biPTH). Gydymas Parareg neturi įtakos iPTH ir biPTH santykiui.

Informacija apie cinakalceto FK/FD (farmakokinetinių/ farmakodinaminių savybių) pobūdį nurodyta 5.1 skyriuje.

Titruojant dozę, būtina dažnai nustatyti serumo kalcio koncentraciją, taip pat ją analizuoti vieną savaitę pradėjus gydyti Parareg ar pakoregavus jo dozę. Nustačius palaikomąją dozę, serumo kalcio koncentraciją reikia matuoti kas mėnesį. Jei serumo kalcio koncentracija pasidaro mažesnė už normą, būtina imtis atitinkamų priemonių (žr. 4.4 skyrių). Reikia tinkamai koreguoti kartu taikomą gydymą fosfato rišikliais ir(ar) vitamino D steroliais.

#### Vaikai ir paaugliai

Vaisto saugumas ir efektyvumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams nenustatyti.

### **Prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė**

#### Suaugę ir senyvi (> 65 metų) asmenys

Rekomenduojama pradinė Parareg dozė suaugusiesiems yra 30 mg du kartus per parą. Parareg dozę reikia titruoti kas 2-4 savaites tokia seka – 30 mg du kartus per parą, 60 mg du kartus per parą, 90 mg du kartus per parą ir 90 mg tris ar keturis kartus per parą, tiek kiek reikia, kad serumo kalcio koncentracija būtų mažesnė negu viršutinė normos riba ar lygijai. Didžiausia klinikiniuose tyrimuose vartota dozė buvo 90 mg keturis kartus per parą.

Serumo kalcio koncentraciją reikia matuoti vieną savaitę pradėjus gydyti Parareg ar pakoregavus jo dozę. Nustačius palaikomąją dozę, serumo kalcio koncentraciją reikia tirti kas 2-3 mėnesius. Parinkus didžiausią Parareg dozę, būtina periodiškai nustatyti serumo kalcį. Jei nepavyksta palaikyti kliniškai reikšmingo serumo kalcio koncentracijos, sumažinimo, reikia išnagrinėti galimybę nutraukti gydymą Parareg reikia nutraukti (žr. 5.1 skyrių).

#### Vaikai ir paaugliai

Vaisto saugumas ir efektyvumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams nenustatyti.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Traukuliai

Lėtine inkstų liga (LIL) sergančių dializuojamų pacientų trijų klinikinių tyrimų metu penki procentai Parareg ir placebo grupių tiriamųjų tyrimo pradžioje pranešė apie buvusius traukulius. Šių tyrimų metu traukulių stebėta 1,4 % Parareg gydytų ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų. Skirtingo traukulių dažnio priežastis neaiški, tačiau traukulių slenkstį reikšmingai mažina sumažėjusi serumo kalcio koncentracija.

#### Hipotenzija ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimas

Rinkoje esančio vaisto saugumo stebėjimo tyrimų metu registruoti pavieniai idiosinkraziniai hipotenzijos ir (arba) pasunkėjusio širdies nepakankamumo atvejai pacientams, kurių širdies funkcija buvo sutrikusi. Šiais atvejais negalima visiškai paneigti priežastinio ryšio su cinakalceto vartojimu,

tam įtakos gali turėti sumažėjusi serumo kalcio koncentracija. Klinikinių tyrimų duomenimis hipotenzija pasireiškė 7% cinakalcetą vartojusių pacientų, 12% placebo vartojusių pacientų, o širdies nepakankamumas pasireiškė 2% cinakalcetą ar placebo vartojusių pacientų.

### Serumo kalcis

Parareg negalima skirti pacientams, kurių serumo kalcio koncentracija (koreguota pagal albuminą) yra mažesnė už apatinę normos ribą. Cinakalcetas mažina serumo kalcio koncentraciją, todėl pacientus būtina atidžiai stebėti dėl galimos hipokalcemijos (žr. 4.2 skyrių). 4 % dializuojamų LIL sergančių pacientų, kurie vartojo Parareg, serumo kalcio rodmenys buvo mažesni kaip 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). Nustačius hipokalcemiją, kalcio koncentracijai serume padidinti galima vartoti kalcio turinčių fosfato rišiklių, vitamino D sterolių ir (arba) naudoti dializės tirpalus su koreguota kalcio koncentracija. Jei hipokalcemija neišnyksta, Parareg dozę reikia sumažinti ar vaisto vartojimą nutraukti. Hipokalcemija gali pasireikšti parestezija, mialgija, mėšlungiu, tetanija ir traukuliais.

Cinakalceto negalima skirti LIL sergantiems pacientams, kuriems nėra atliekama dializė. Tyrimų duomenys rodo, kad cinakalcetą vartojantiems LIL sergantiems pacientams, kuriems nėra atliekama dializė, kyla didesnė hipokalcemijos (serumo kalcio koncentracija < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) rizika, lyginant su cinakalcetą vartojančiais LIL sergančiais pacientais, kuriems dializė atliekama. Taip gali būti dėl mažesnės pradinės kalcio koncentracijos ir (arba) dėl likutinės inkstų funkcijos.

### Bendrieji įspėjimai

Jei PTH koncentracija yra nuolat mažesnė, negu maždaug 1,5 karto sumažinta viršutinė normos riba, nustatoma pagal iPTH, gali prasidėti adinaminė kaulų liga. Jei PTH koncentracija pasidaro mažesnė už rekomenduojamas tikslines ribas Parareg gydomiems pacientams, Parareg dozę ir (ar) vitamino D sterolių dozę reikia sumažinti arba gydymą nutraukti.

### Testosterono koncentracija

Testosterono koncentracija dažnai yra mažesnė už normą pacientams, kuriems yra terminalinė inkstų ligos stadija. Dializuojamų terminaline inkstų liga sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad pacientų, 6 mėnesius gydytų Parareg, laisvo testosterono koncentracijos sumažėjimo mediana yra 31,3 %, o vartojusiųjų placebo – 16,3 %. Šio tyrimo tęsinio, atlikto atviru būdu, metu nustatyta, kad Parareg gydytiems pacientams per tolesnius 3 metus laisvo ar bendro testosterono koncentracija daugiau nemažėjo. Klinikinė šios serumo testosterono koncentracijos sumažėjimo reikšmė nežinoma.

### Kepenų nepakankamumas

Dėl galimai 2-4 kartus didesnės cinakalceto koncentracijos kraujo plazmoje pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas (pagal Child-Pugh klasifikaciją), Parareg turi būti skiriamas atsargiai ir gydytojas privalo atidžiai stebėti šiuos pacientus (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sąveika

Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Parareg vartojama kartu su stipriais CYP3A4 ir(ar) CYP1A2 inhibitoriais ar induktoriais. Kartais tenka koreguoti Parareg dozę (žr. 4.5 skyrių).

Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Parareg vartojama kartu su individualiai titruojamais siauro terapinio indekso vaistais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP2D6. Kartais tenka koreguoti kartu vartojamo vaisto dozę (4.5 skyrių).

Rūkančiųjų cinakalceto koncentracija plazmoje gali būti mažesnė dėl CYP1A2 medijuojamo metabolizmo indukcijos. Cinakalceto dozę gali tekti koreguoti, jei cinakalcetą vartojantis pacientas pradeda ar meta rūkyti (žr. 4.5 skyrių).

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

### Kitų vaistinių preparatų poveikis cinakalcetui

Cinakalcetą iš dalies metabolizuoja fermentas CYP3A4. Kai kartu vartojama ketokonazolio po 200 mg du kartus per parą, stipraus CYP3A4 inhibitoriaus, cinakalceto koncentracija padidėja maždaug 2 kartus. Parągę dozę kartais tenka koreguoti, jei šį vaistą vartojantis pacientas pradės ar baigs gydytis stipriu šio fermento inhibitoriumi (pvz., ketokonazoliu, itraconazoliu, telitromicinu, vorikonazoliu, ritonaviru) ar induktoriumi (pvz., rifampicinu) (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad cinakalcetą dalinai metabolizuoja CYP1A2. Rūkymas indukuoja CYP1A2; nustatyta, kad rūkančiųjų cinakalceto klirensas buvo 36-38 % didesnis lyginant su nerūkančiais. Stiprių CYP1A2 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, ciprofloksacino) poveikis cinakalceto koncentracijai plazmoje netirtas. Dozę gali tekti koreguoti, jei pacientas pradeda ar meta rūkyti, taip pat jei kartu pradedamas ar nutraukiamas gydymas stipriais CYP1A2 inhibitoriais.

*Kalcio karbonatas.* Kartu vartojamas kalcio karbonatas (vienkartinė 1500 mg dozė) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

*Sevelameras.* Kartu vartojamas sevelameras (2400 mg tris kartus per parą) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

*Pantoprazolis.* Kartu vartojamas pantoprazolis (80 mg vieną kartą per parą) nekeičia cinakalceto farmakokinetikos.

### Cinakalceto poveikis kitiems vaistiniams preparatams

*Vaistiniai preparatai, metabolizuojami fermento P450 2D6 (CYP2D6).* Cinakalcetas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius. Kartais tenka koreguoti kartu vartojamo vaisto dozę, kai Parągę vartojama kartu su individualiai titruojamu, siauro terapinio indokso vaistu, kurį daugiausiai metabolizuoja CYP2D6 (pvz., flekainidu, propafenonu, metoprololiu, skiriamais esant širdies nepakankamumui, dezimipraminu, nortriptilinu, klomipraminu) (žr. 4.4 skyrių).

Desipraminas: kartu su 90 mg cinakalceto vieną kartą per parą vartojant 50 mg desipramino, daugiausiai CYP2D6 metabolizuojamo triciklio antidepresanto, desipramino ekspresija padidėjo 3,6 karto (90 %; PI 3,0; 4,4) CYP2D6 sistemoje.

*Varfarinas.* Kartotinės geriamojo cinakalceto dozės neveikia varfarino farmakokinetikos ar farmakodinamikos (vertinant pagal protrombino laiką ir VII krešėjimo faktorių).

Cinakalcetas neveikia R- ir S-varfarino farmakokinetikos, taip pat vartojamas kartotinai nesukelia autoindukcijos. Tai rodo, kad cinakalcetas neindukuoja žmogaus CYP3A4, CYP1A2 ar CYP2C9.

Midazolamas: kartu su cinakalcetu (90 mg) vartojant geriamojo midazolamo (2 mg), CYP3A4 ir CYP3A5 fermentų substrato, midazolamo farmakokinetika nepakito. Šie duomenys rodo, kad cinakalcetas neįtakoja CYP3A4 ir CYP3A5 sistemoje metabolizuojamų vaistų, pvz., kai kurių imunosupresantų, įskaitant ciklosporiną ir takrolimusą, farmakokinetikos.

## 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie cinakalceto vartojimą nėštumo metu. Tyrimų su gyvūnais metu tiesioginio žalingo poveikio vaikingumui, jauniklių atsivedimui arba atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta. Tiriant apvaisintas žiurkes ir triušes nenustatyta embriotoksinio/fetotoksinio poveikio, išskyrus sumažėjusį žiurkių, kurios gavo patelei toksišką dozę, vaisių kūno svorį (žr. 5.3 skyrių). Parągę nėščiosioms skirti tik tada, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Nežinoma, ar cinakalceto išsiskiria į motinos pieną. Cinakalceto išsiskiria į žiurkių pieną laktacijos laikotarpiu bei yra didelis koncentracijos piene ir plazmoje santykis. Sprendimas nutraukti kūdikio žindymą, ar Parareg vartojimą, priimamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Antrinė hiperparatirozė

Pristatyti kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose 656 pacientai vartojo Parareg ir 470 pacientų placebo iki 6 mėnesių, duomenys. Dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo pykinimas ir vėmimas, pasireiškę atitinkamai 31 % Parareg vartojusių ir 19 % placebo vartojusių bei 27 % Parareg vartojusių ir 15 % placebo vartojusių asmenų. Daugumai pacientų pykinimas bei vėmimas buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir laikini. Dažniausiai gydymą reikėjo nutraukti dėl šių nepageidaujamų poveikių – dėl pykinimo (1 % vartojusiųjų placebo, 5 % vartojusiųjų cinakalcetą) ir vėmimo (< 1% vartojusiųjų placebo, 4 % vartojusiųjų cinakalcetą).

Nepageidaujamos reakcijos, kurios bent jau galimai susijusios su gydymu cinakalcetu, vertinant pagal įrodymais pagrįstą priežastinio ryšio nustatymą, ir stebėtos dažniau negu vartojant placebo dvigubai auklų tyrimų metu, išvardytos žemiau pagal šį susitarimą: labai dažnos (> 1/10), dažnos (> 1/100, < 1/10), nedažnos (> 1/1 000, < 1/100), retos (> 1/10 000, < 1/1 000), labai retos (< 1/10 000).

##### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Nedažni: padidėjęs jautrumas reakcijos

##### *Metabolizmo ir mitybos sutrikimai*

Dažni: anoreksija.

##### *Nervų sistemos sutrikimai*

Dažni: galvos svaigimas, parestezija.

Nedažni: traukuliai.

##### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Labai dažni: pykinimas, vėmimas.

Nedažni: dispepsija, viduriavimas.

##### *Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

Dažni: išbėrimas.

##### *Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai*

Dažni: mialgija.

##### *Bendrų sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Dažni: astenija.

##### *Tyrimai*

Dažni: hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių), sumažėjusi testosterono koncentracija (žr. 4.4 skyrių).

##### Prieskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Parareg saugumo pobūdis šiems pacientams iš esmės atitinka saugumą sergantiesiems lėtine inkstų liga. Dažniausios NVR šiems pacientams buvo pykinimas ir vėmimas.

## Patirtis vaistui esant rinkoje

Rinkoje esančio vaisto saugumo stebėjimo tyrimų metu cinakalcetą vartojusiems pacientams, kurių širdies funkcija buvo sutrikusi, registruota pavienių idiosinkrazinių hipotenzijos ir (arba) širdies nepakankamumo pasunkėjimo atvejų.

## **4.9 Perdozavimas**

Titruotos dozės iki 300 mg vieną kartą per parą buvo saugios dializuojamiems pacientams.

Parareg perdozavimas gali sukelti hipokalcemiją. Vaistą perdozavusį pacientą reikia stebėti dėl hipokalcemijos požymių ir taikyti simptominių bei pagalbinį gydymą. Cinakalcetas labai gerai jungiasi su baltymais, todėl hemodializė neefektyvi gydant perdozavimą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antiparatiroidiniai vaistai, ATC kodas – H05B X01.

#### Veikimo mechanizmas

Pagrindiniai PTH sekrecijos reguliatoriai yra kalcio koncentracijai jautrūs receptoriai, išsidėstę ant prieskydinių liaukų pagrindinių ląstelių paviršiaus. Cinakalcetas yra kalcimimetikas, kuris tiesiogiai mažina PTH koncentraciją didindamas kalcio koncentracijai jautrių receptorių jautrumą ekstraląsteliniam kalciumui. Sumažėjus PTH, kartu sumažėja serume kalcio koncentracija.

PTH koncentracijos sumažėjimas koreliuoja su cinakalceto koncentracija. Pavartojus dozę, greitai, maždaug po 2-6 valandų, PTH sumažėja iki mažausio lygmens. Tai atitinka cinakalceto  $C_{max}$ . Paskui, kai cinakalceto koncentracija pradeda mažėti, PTH koncentracija didėja iki 12 valandų po dozės vartojimo, vėliau PTH slopinimas išlieka maždaug pastovus iki dozavimo vieną kartą per parą intervalo pabaigos. Parareg klinikinių tyrimų metu PTH koncentracija buvo nustatoma dozavimo intervalo pabaigoje.

Kai pasiekama pastovi būklė, serumo kalcio koncentracija nekinta per dozavimo intervalą.

#### Antrinė hiperparatirozė

Trys 6 mėnesių dvigubai akli, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai buvo atlikti dializuojamiems TIL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta nekontroliuojama antrinė HPT (n=1136). Demografiniai ir pradiniai duomenys atspindėjo dializuojamų pacientų su antrine HPT populiaciją. Vidutinė pradinė iPTH koncentracija per visus 3 tyrimus buvo 733 pg/ml ir 683 pg/ml (77,8 pmol/l ir 72,4 pmol/l) atitinkamai cinakalceto ir placebo grupių pacientams. Įtraukimo į tyrimą metu 66 % pacientų vartojo vitamino D sterolių ir > 90 % – fosfato rišiklių. Reikšmingai sumažėjusi iPTH, serumo kalcio-fosforo junginių ( $Ca \times P$ ), kalcio ir fosforo koncentracija stebėta cinakalcetą vartojusiems pacientams lyginant su placebo vartojusiaisiais, kuriems buvo taikoma įprastinė priežiūra. Šie rezultatai buvo panašūs visų trijų tyrimų metu. Kiekvieno tyrimo pagrindinis rezultatas (pacientų, kurių iPTH  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l), dalis) buvo pasiektas 41 %, 46 % ir 35 % pacientų, gavusių cinakalcetą ir, palyginimui, 4 %, 7 % ir 6 % placebo gavusių pacientų. Maždaug 60 % cinakalcetu gydytų pacientų  $\geq 30$  % sumažėjo iPTH koncentracija. Šis poveikis nekito per visą pradinį iPTH koncentracijų spektrą. Serumo  $Ca \times P$ , kalcio ir fosforo koncentracija vidutiniškai sumažėjo atitinkamai 14 %, 7 % ir 8 %.

Sumažėjusi iPTH ir  $Ca \times P$  koncentracija išliko per 12 gydymo mėnesių. Cinakalcetas sumažino iPTH ir  $Ca \times P$ , kalcio ir fosforo lygį, nesvarbu, kokie buvo pradiniai iPTH ar  $Ca \times P$  rodmenys, dializės

rūšis (peritoninė dializė ar hemodializė), dializės trukmė, ar buvo vartojama vitamino D sterolių ar jų nebuvo vartojama.

Sumažėjusi PTH buvo susijusi su šiek tiek sumažėjusiais kaulų metabolizmo žymenimis (kaulams specifinė šarminė fosfatazė, N-telopeptidu, kaulų apykaita ir kaulų fibroze). Įvertinus jungtinius 6 mėnesių ir 12 mėnesių klinikinių tyrimų duomenis, Kaplano-Meierio kaulų lūžių bei paratiroidektomijų rodikliai buvo kur kas mažesni cinakalcetą vartojusių pacientų lyginant su kontrolinės grupės tiriamųjų rodikliais.

Mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad LIL sergantiems nedializuojamiems pacientams, kuriems buvo nustatyta antrinė HPT, cinakalcetas sumažino PTH koncentraciją panašiai kaip ir dializuojamiems TIL ir antrine HPT sergantiems pacientams. Tačiau nedializuojamų pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, gydymo efektyvumas, saugumas, optimalios dozės ir gydymo kritiniai taškai nenustatyti. Šie tyrimai rodo, kad LIL sergantiems nedializuojamiems ir cinakalcetą vartojantiems pacientams hipokalcemijos rizika yra padidėjusi, lyginant su TIL sergančiais dializuojamais ir cinakalcetą vartojančiais pacientais. Tai gali būti dėl mažesnės pradinės kalcio koncentracijos ir (arba) likutinės inkstų funkcijos.

#### Priešskydinių liaukų karcinoma ir pirminė hiperparatirozė

Pagrindinio tyrimo metu 46 pacientai (29 sirgo priešskydinių liaukų karcinoma, 17 – pirmine HPT), kuriems paratiroidektomija buvo neveiksminga arba jai atlikti buvo kontraindikacijų, buvo gydomi cinakalcetu iki 3 metų (priešskydinių liaukų karcinoma sergantys pacientai buvo gydomi vidutiniškai 328 dienas, pirmine HPT sergantys pacientai – vidutiniškai 347 dienas). Cinakalceto tiriamieji vartojo nuo 30 mg du kartus per parą iki 90 mg keturis kartus per parą. Pirmąją vertinamąją baigtį buvo kalcio kiekio sumažėjimas serume  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Priešskydinių liaukų karcinoma sergančių pacientų vidutinė kalcio koncentracija serume sumažėjo nuo 14,1 mg/dl iki 12,4 mg/dl (nuo 3,5 mmol/l iki 3,1 mmol/l), o pirmine HPT sergančių pacientų kalcio koncentracija serume sumažėjo nuo 12,7 mg/dl iki 10,4 mg/dl (nuo 3,2 mmol/l iki 2,5 mmol/l). Aštoniolikai iš 29 (62%) pacientų, sergančių priešskydinių liaukų karcinoma, ir penkioolikai iš 17 (88%) pacientų, sergančių pirmine HPT, kalcio koncentracija serume sumažėjo  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Išgėrus Parareg, didžiausia cinakalceto koncentracija kraujo plazmoje susidaro maždaug po 2-6 valandų.

Palyginus tyrimus nustatyta, kad absoliutus nevalgusių asmenų cinakalceto biologinis prieinamumas yra apie 20-25 %. Kai Parareg vartojama su maistu, maždaug 50-80 % padidėja cinakalceto biologinis prieinamumas. Cinakalceto koncentracijos plazmoje padidėjimas nepriklauso nuo riebalų kiekio maiste.

Po absorbcijos cinakalceto koncentracija mažėja dvifaziškai, pradinis pusinės eliminacijos periodas yra apie 5 val., o galutinis pusinės eliminacijos periodas – 30-40 val. Pastovi vaisto koncentracija plazmoje susidaro per 7 dienas su labai maža kumuliacija. Kai dozė yra nuo 30 mg iki 180 mg vieną kartą per parą, cinakalceto AUC ir  $C_{max}$  didėja beveik linijiškai. Kai dozė yra didesnė kaip 200 mg, absorbcija būna įsotinta, tikriausiai dėl blogo tirpumo. Cinakalceto farmakokinetika nekinta laiko atžvilgiu. Pasiskirstymo tūris yra didelis (maždaug 1000 litrų), tai rodo, kad jis plačiai pasiskirsto. Maždaug 97 % cinakalceto jungiasi su plazmos baltymais ir jo labai nedaug pasiskirsto eritrocituose.

Cinakalcetą metabolizuoja daug fermentų, svarbiausi jų yra CYP3A4 ir CYP1A2 (CYP1A2 indėlis kliniškai neįvertintas). Pagrindiniai cirkuliuojantys metabolitai yra neaktyvūs.

Pagal *in vitro* duomenis cinakalcetas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius, tačiau kliniškai susidarančios jo koncentracijos neinhibuoja kitų CYP fermentų, įskaitant CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4, arba gali indukuoti CYP1A2, CYP2C19 ir CYP3A4.

Sveikiems savanoriams pavartojus 75 mg žymėtojo preparato, cinakalcetas buvo greitai ir ekstensyviai metabolizuojamas oksidacijos ir paskui konjugacijos būdu. Pagrindinis radioaktyvumo eliminacijos būdas – metabolitų išsiskyrimas pro inkstus. Maždaug 80 % dozės išsiskiria su šlapimu ir 15 % – su išmatomis.

*Senyvi pacientai.* Nėra kliniškai reikšmingų amžiaus sąlygotų cinakalceto farmakokinetikos skirtumų.

*Inkstų nepakankamumas.* Pacientų, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų nepakankamumas, taip pat tų, kuriems taikoma hemodializė ar peritoninė dializė, cinakalceto farmakokinetika yra panaši į sveikų savanorių.

*Kepenų nepakankamumas.* Nesunkus kepenų nepakankamumas reikšmingai neveikia cinakalceto farmakokinetikos. Lyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija normali, vidutinis cinakalceto AUC buvo maždaug 2 kartus didesnis sergančiųjų vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu ir maždaug 4 kartus – sergančiųjų sunkiu kepenų nepakankamumu. Vidutinis cinakalceto pusinės eliminacijos periodas pailgėja 33 % ir 70 % pacientams, kuriems atitinkamai yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų nepakankamumas. Cinakalceto jungimosi su baltymais neveikia sutrikusi kepenų funkcija. Dozė titruojama kiekvienam pacientui individualiai atsižvelgiant į saugumo ir efektyvumo rodiklius, todėl papildomai dozės koreguoti nereikia asmenims, kuriems yra kepenų sutrikimų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

*Lytis.* Moterų cinakalceto klirensas gali būti mažesnis negu vyrų. Dozė yra titruojama kiekvienam pacientui, todėl pagal lytį papildomai dozės koreguoti nereikia.

*Vaikai ir paaugliai.* Cinakalceto farmakokinetika netirta jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

*Rūkymas.* Rūkančiųjų cinakalceto klirensas yra didesnis negu nerūkančiųjų, tikriausiai dėl CYP1A2 medijuojamo metabolizmo indukcijos. Jeigu pacientas nustoja ar pradeda rūkyti, cinakalceto koncentracija plazmoje gali keistis, ir gali tekti koreguoti dozę.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Cinakalcetas, kurio buvo skiriama 0,4 (pagal AUC) didžiausios žmogaus dozės antrinei HPT (180 mg per parą) gydyti, triušių teratogeniškai neveikė. Neteratogeninė dozė žiurkėms buvo 4,4 karto (pagal AUC) didesnė negu didžiausia dozė antrinei HPT gydyti. Vartojant iki 4 kartų didesnę dozę negu žmogaus 180 mg per parą dozė (nedidelės pacientų, gavusių 360 mg per parą dozę, dalies saugumo ribos būtų maždaug pusė atkėčiau nurodytų dozių), poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta.

Duodant didžiausias dozes, šiek tiek sumažėjo apvaisintų žiurkių kūno svoris bei jų suėdamo maisto kiekis. Kai buvo duodama dozė, sukelianti sunkią hipokalcemiją apvaisintoms patelėms, stebėtas sumažėjęs vaisių svoris. Nustatyta, kad cinakalceto praeina pro triušių placentos barjerą.

Cinakalcetas neveikė genotoksiškai ar kancerogeniškai. Pagal toksikologinių tyrimų duomenis saugumo ribos yra siauros dėl nuo dozės priklausomos hipokalcemijos, stebėtos tiriant gyvūnų modelius. Katarakta ir lęšiuko drumstis buvo pastebėti graužikų pakartotinės dozės toksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimuose, tačiau šios būklės nebuvo pastebėtos tiriant šunis ar beždžiones, taip pat klinikiniuose tyrimuose, kuriuose buvo stebimas ir kataraktos formavimasis. Žinoma, kad graužikams katarakta formuojasi dėl hipokalcemijos.

*In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad, esant vienodoms eksperimento sąlygoms, IC<sub>50</sub> vertės serotonino pernašai ir K<sub>ATP</sub> kanalams buvo, atitinkamai, 7 ir 12 kartų didesnės už EC<sub>50</sub> kalcio koncentracijai jautriems receptoriams vertę. Klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau negalima visiškai paneigti galimybės, kad cinakalcetas veikia šiuos antrinius taikinius.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Tabletės šerdis

Peptizuotas kukurūzų krakmolos  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas  
Krospovidonas  
Magnio stearatas  
Koloidinis bevandenis silicio oksidas

#### Tabletės dangalas

Karnaubo vaškas  
Opadry II žaliasis: (laktozės monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), glicerolio triacetatas, FD&C mėlynasis (E132), geltonasis geležies oksidas (E172))  
Opadry skaidrusis: (hipromeliozė, makrogolis)  
Opacode juodasis, užrašo rašalas: (šelako lakas (šelakas), juodasis geležies oksidas (E172))

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė: 4 metai.  
Buteliukas: 4 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aclar/PVC/PVAc/aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 tablečių. Dėžutėje yra 1 lizdinė plokštelė (14 tablečių), 2 lizdinės plokštelės (28 tabletės) arba 6 lizdinės plokštelės (84 tabletės).

Didelio tankio polietileno (HDPE) buteliukas su džioviklio talpa ir poliesterio vija bei vaikų neatidaromą polipropileno dangteliu su indukcinę plombą, patalpintas kartoninėje dėžutėje. Viena buteliuke yra 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Specialių reikalavimų nėra.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

#### **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO LIUDIJIMO NUMERIAI**

EU/1/04/293/009-011

EU/1/04/293/012

#### **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA**

2004 m. spalio 22 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

## **II PRIEDAS**

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURETOJAS (-AI),  
ATSAKINGAS(-I) UŽ SERMŲ ISLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

**A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

**B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

• **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas.

• **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Duomenys nebūtini.

- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi užtikrinti, kad prieš vaistiniam preparatui patekiant į rinką ir tol, kol jis bus rinkoje, bus sukurta ir veiks farmakologinio budrumo sistema, aprašyta 3 versijoje, pateiktoje Paraiškos dėl Rinkodaros teisės 1.8.1 modulyje.

Rizikos valdymo planas

RTT įsipareigoja vykdyti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrumo veiklą, aprašytą Farmakologinio budrumo plane, kaip nurodyta Rizikos valdymo plano (RVP) 2007 m. lapkričio 9 d., versijoje, pateiktoje Paraiškos dėl rinkodaros teisės 1.8.2. modulyje ir kiekviename kitame vėliau CHMP patvirtintame atnaujintame RVP

Vadovaujantis CHMP gairėmis dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymų sistemų, atnaujintas RVP turi būti pateiktas tuo pačiu metu, kaip ir kitas Periodiškai atnaujintas saugumo protokolas (PAS)

Be to, atnaujintą RVP reikia pateikti:

- gavus naujos informacijos, galinčios turėti įtakos esamai Saugos specifikacijai, Farmakologinio budrumo planui ar rizikos mažinimo veiklai;
- per 60 dienų po svarbaus (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) darbo etapo užbaigimo;
- pareikalavus EMEA

Medicinal product no longer authorised

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

Medicinal product no longer authorised

#### **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 30 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 30 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
84 tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/293/001-003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Medicinal product no longer authorised

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSINIŲ<br/>JUOSTELIŲ</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------------|

Parareg 30 mg tabletė  
Cinacalcet

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>2. RINKODAOS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------------------|

Dompé Biotec S.p.A.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. TINKAMUMO LAIKAS</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. SERIJOS NUMERIS</b> |
|---------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. KITA</b> |
|----------------|

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 30 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 30 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/293/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 30 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 30 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/293/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 60 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 60 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
84 tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/293/005-007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Medicinal product no longer authorised

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSINIŲ JUOSTELIŲ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------------|

Parareg 60 mg tabletė  
Cinacalcet

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>2. RINKODAOS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------------------|

Dompé Biotec S.p.A.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. TINKAMUMO LAIKAS</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. SERIJOS NUMERIS</b> |
|---------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. KITA</b> |
|----------------|

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 60 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 60 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/293/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 60 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 60 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/293/001-003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 90 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 90 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių  
28 tabletės  
84 tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

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

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS</b> |
|------------------------------------------|

EU/1/04/293/009-011

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serijs:

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

Receptinis vaistinis preparatas.

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Medicinal product no longer authorised

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSINIŲ<br/>JUOSTELIŲ</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------------|

Parareg 90 mg tabletė  
Cinacalcet

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>2. RINKODAOS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------------------|

Dompé Biotec S.p.A.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. TINKAMUMO LAIKAS</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. SERIJOS NUMERIS</b> |
|---------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. KITA</b> |
|----------------|

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 90 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 90 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/293/012

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Medicinal product no longer authorised

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Parareg 90 mg plėvele dengtos tabletės  
Cinakalcetas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 90 mg cinakalceto.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Laktozės monohidratas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS (-Ų) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinkami iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/293/012

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

#### **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

**Parareg 30 mg plėvele dengtos tabletės**

**Parareg 60 mg plėvele dengtos tabletės**

**Parareg 90 mg plėvele dengtos tabletės**

Cinacalcetas (*Cinacalcet*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### Lapelio turinys

1. Kas yra Parareg ir kam ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Parareg
3. Kaip vartoti Parareg
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Parareg
6. Kita informacija

### 1. KAS YRA PARAREG IR KAM JIS VARTOJAMAS

Parareg padeda kontroliuoti paratiroidinio hormono (PTH), kalcio ir fosforo koncentraciją organizme. Šio preparato vartojama prieskydinėmis liaukomis vadinamo organo sutrikimams gydyti. Prieskydinės liaukos – tai keturios mažos kakle, šalia skydliaukės esančios liaukos, gaminančios paratiroidinį hormoną (PTH).

Parareg vartojama:

- antrinei hiperparatiroidizei gydyti inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems atliekama dializė;
- padidėjusiai kalcio koncentracijai kraujyje (hiperkalcemijai) mažinti prieskydinių liaukų vėžiu sergantiems pacientams;
- padidėjusiai kalcio koncentracijai kraujyje (hiperkalcemijai) mažinti pirmine hiperparatiroidze sergantiems pacientams, kuriems kalcio koncentracija išlieka didelė po prieskydinės liaukos pašalinimo bei kuriems jos neįmanoma pašalinti.

Pirminės ir antrinės hiperparatiroidzės metu prieskydinės liaukos gamina per daug PTH. Dėl to kauluose gali mažėti kalcio kiekis, todėl gali skaudėti kaulus, jie gali lūžti, gali atsirasti kraujo ir širdies kraujagyslių sutrikimų, akmenų inkstuose, pasireikšti psichinė liga, ištikti koma.

### 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT PARAREG

**Parareg vartoti negalima:**

- Parareg vartoti **DRAUDŽIAMA**, jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) cinacalcetui arba bet kuriai pagalbinei Parareg medžiagai.

### Specialios atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Parareg, pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra ar kada nors buvo:

- **traukulių** (priepuolių ar konvulsijų). Traukulių rizika yra didesnė pacientams, kuriems anksčiau jų yra buvę.

- **Kepenų sutrikimų.**

Gydymo Parareg metu pasakykite gydytojui,

- jei pradodate ar metate rūkyti, nes tai gali įtakoti Parareg poveikį.

### **Kitų vaistų vartojimas**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate žemiau išvardytus vaistus:

Parareg poveikį gali įtakoti šie vaistai:

- vaistai **odos ir grybelinėms ligoms** gydyti (ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas);
- antibiotikai **bakterinėms ligoms** gydyti (telitromicinas, rifampicinas);
- vaistai **ŽIV ligai ir AIDS** gydyti (ritonaviras).

Parareg gali įtakoti šių vaistų poveikį:

- vaistų **depresijai** gydyti (amitriptilino, desipramino, nortriptilino, klomipramino ir fluvoksamino);
- vaistų **sutrikusiam širdies ritmui** gydyti (flekainido ir propafenono);
- vaistų **didelio kraujospūdžio ligai** gydyti (metoprololio, vartojamo sergant širdies nepakankamumu);
- antibiotikų **bakterinėms ligoms** gydyti (ciprofloksacino).

### **Parareg vartojimas su maistu ir gėrimais**

Parareg vartojamas valgant ar iš karto po valgio.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Būtina pasakyti gydytojui, jei esate nėščia ar planuojate pastoti. Parareg poveikis nėščiosioms netirtas. Nėštumo atveju jūsų gydytojas gali nuspręsti pakeisti gydymą, nes Parareg gali pakenkti vaisiui.

Nežinoma, ar Parareg išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas aptars su Jumis, ar turite nutraukti kūdikio žindymą, ar Parareg vartojimą.

Prieš vartojant bet kurį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Parareg neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus. Vis dėlto rekomenduojama palaukti ir pažiūrėti, kaip jaučiatės po Parareg pavartojimo ir prieš vairavimą ar mechanizmų valdymą.

### **Jeigu netoleruojate kai kurių angliavandenių**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. KAIP VARTOTI PARAREG**

Jaunesiems negu 18 metų vaikams Parareg vartoti negalima.

Parareg visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas nurodys, kiek Parareg vartoti.

Parareg yra geriamasis vaistas, vartojamas valgant ar iš karto pavalgius. Nuryti visą tabletę, jos negalima dalyti.

Gydymo metu gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad galėtų nustatyti, ar gerėja Jūsų būklė, ir prireikus koreguos dozę.

#### **Jei Jūs gydomas nuo antrinės hiperparatirozės**

Įprastinė pradinė Parareg dozė yra 30 mg (viena tabletė) vieną kartą per parą.

#### **Jei Jūs gydomas nuo priešskydinių liaukų vėžio ar pirminės hiperparatirozės**

Įprastinė pradinė Parareg dozė yra 30 mg (viena tabletė) du kartus per parą.

#### **Pavartojus per didelę Parareg dozę**

Jei išgėrėte per daug Parareg negu reikėjo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### **Pamiršus pavartoti Parareg**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei pamiršote išgerti Parareg dozę, kitą dozę gerkite įprastu laiku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

Parareg, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (stebėtas daugiau nei 1 iš 10 Parareg vartojančių asmenų):

- pykinimas ir vėmimas. Šis šalutinis poveikis paprastai būna nesunkus ir trumpalaikis.

**Dažnas šalutinis poveikis** (stebėtas daugiau nei 1 iš 100 Parareg vartojančių asmenų):

- galvos svaigimas,
- tirpimo ir dilgčiojimo pojūtis (parestezija),
- apetito netekimas (anoreksija),
- raumenų skausmas (mialgija),
- silpnumas (astenija),
- išbėrimas,
- sumažėjęs testosterono kiekis.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (stebėtas daugiau nei 1 iš 1 000 Parareg vartojančių asmenų):

- traukuliai,
- virškinimo sutrikimas (dispepsija),
- viduriavimas,
- alerginė reakcija (jautrumo padidėjimas).

**Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis** arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu Jums pasireiškė tirpulis ar dilgčiojimas apie burną, raumenų skausmas ar mėšlungis bei traukuliai, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**. Tai gali būti per mažos kalcio koncentracijos kraujyje (hipokalcemijos) požymis.

Labai nedaugelio širdies nepakankamumu sergančių pacientų būklė po Parareg pavartojimo pasunkėjo. Taip pat labai nedideliame skaičiui šių pacientų per daug sumažėjo kraujospūdis (pasireiškė hipotenzija). Kadangi stebėtas labai nedidelis šių reakcijų skaičius, nėra žinoma, ar jas sukėlė Parareg, ar ne ji.

## 5. KAIP LAIKYTI PARAREG

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant išorinės dėžutės ir lizdinio lakšto nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Parareg vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Ant išorinės dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Parareg vartoti negalima.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

### Parareg sudėtis

Veiklioji medžiaga yra cinakalcetas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg, 60 mg, 90 mg cinakalceto (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

- pregelifikuotas kukurūzų krakmolas,
- mikrokristalinė celiuliozė,
- povidonas,
- krosopovidonas,
- magnio stearatas,
- koloidinis bevandenis silicio dioksidas.

Tablečių dangalą sudaro:

- karnaubo vaškas,
- *Opadry* žaliasis (sudarytas iš laktozės monohidrato, hipromeliozės, titano dioksido (E171), glicerolio triacetato, *FD&C* mėlynojo (E132), geltonojo geležies oksido (E172)),
- *Opadry* skaidrusis (sudarytas iš hipromeliozės, makrogolio).

Spaustuvinių dažų sudėtis: šelako lakas, juodasis geležies oksidas (E172).

### Parareg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Parareg yra šviesiai žalios plėvele dengtos tabletės. Jos yra ovalo formos, vienoje jų pusėje yra žymė “30”, “60” ar “90”, kitoje pusėje – “Amgen”.

Parareg išleidžiamas 30 mg, 60 mg ar 90 mg plėvele dengtomis tabletėmis lakštuose. Vienoje kartoninėje dėžutėje yra 14, 28 ar 84 tabletės lakštuose.

arba

Parareg išleidžiamas 30 mg, 60 mg ar 90 mg plėvele dengtomis tabletėmis buteliukuose, sudėtuose į dėžutes. Viename buteliuke yra 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Gamintojas:**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Olandija (Nyderlandai)

**Rinkodaros teisės turėtojas:**

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

**Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas**

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised