

Medicinal product no longer authorised

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parareg 30 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 30 mg cinakalceta (*cinacalcet*) (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes).

30 mg: gaišzaļas, ovālas, apvalkotas tabletes ar marķējumu "AMGEN" vienā pusē un "30" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Sekundārā hiperparatireoidisma (HPT) ārstēšana slimniekiem ar nieru slimības beigu stadiju (ESRD - end-stage renal disease), kam ir uzturoša dialīžu terapija.

Parareg var lietot kā terapeitiska režīma sastāvdaļu, kurā ietilpst fosfātu saistītāji un/vai D vitamīna steroli, kā lietderīgi (skatīt apakšpunktu 5.1).

Hiperkalcēmijas mazināšanai slimniekiem ar:

- epitēliju karcinomu,
- primāru HPT, kuriem pamatojoties uz kalcija līmeni serumā būtu indicēta paratireoīdektomija (kā noteikts attiecīgajās ārstēšanas vadlīnijās), bet kuriem paratireoīdektomiju nevar veikt klīniskā stāvokļa dēļ vai tā ir kontrindicēta.

4.2 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Ieteicams ieņemt kopā ar ēdienu vai tūlīt pēc ēšanas, jo pētījumi parādīja, ka cinakalceta biopieejamība paaugstinās, ja lieto kopā ar ēdienu (skatīt apakšpunktu 5.2). Tabletes jāieņem veselas, tās nevajag dalīt.

Pavājināta aknu funkcija

Nav nepieciešams mainīt Parareg sākumdevu, bet ārstam rūpīgi jānovēro slimnieki ar vidēji vai smagi pavājinātu aknu funkciju devu titrēšanas un balstterapijas laikā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Sekundārs hiperparatireoidisms

Pieaugušiem un vecāka gadagājuma cilvēkiem (> 65 gadiem)

Ieteicamā sākumdeva pieaugušiem ir 30 mg vienreiz dienā. Parareg devu titrē katras 2-4 nedēļas līdz maksimālai devai 180 mg vienu reizi dienā, lai pacientiem ar dialīzi sasniegtu PTH (paratireoīdā hormona) mērķa līmeni 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) intaktā PTH (iPTH) raudzē. PTH līmeni jānosaka vismaz 12 stundas pēc Parareg devas. Jāvadās pēc kārtējām ārstēšanas vadlīnijām.

PTH jānovērtē 1 līdz 4 nedēļas pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. PTH nepieciešams monitorēt apmēram ik pēc 1-3 balstterapijas mēnešiem. PTH līmeņa novērtēšanai var

izmantojot intakto PTH (iPTH) vai bio-intakto PTH (biPTH); ārstēšana ar Parareg nemaina iPTH un biPTH attiecību.

Informācija par cinakalceta PK/PD (farmakokinētikas/farmakodinamikas) profilu sniegta apakšpunktā 5.1.

Devu titrēšanas laikā bieži jānosaka kalcija līmenis serumā, kā arī nedēļas laikā pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. Līdzko balstdeva ir noskaidrota, kalcija līmeni serumā jānosaka apmēram reizi mēnesī. Ja kalcija līmenis samazinās zem normas, jāveic atbilstoši pasākumi (skatīt apakšpunktu 4.4). Līdztekus terapija ar fosfātu saistītājiem un/vai D vitamīna steroliem atbilstoši jāpiemēro.

Bērniem un pusaudžiem

Drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 g.v. nav noskaidrota.

Epitēlija karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Pieaugušiem un vecāka gadagājuma cilvēkiem (> 65 gadiem)

Ieteicamā sākumdeva pieaugušiem ir 30 mg divreiz dienā. Parareg devu titrē katras 2-4 nedēļas ar secīgām 30 mg devām divreiz dienā, 60 mg divreiz dienā, 90 mg divreiz dienā un 90 mg trīs vai četras reizes dienā, kā nepieciešams, lai samazinātu kalcija koncentrāciju serumā līdz normas augšējai robežai vai zemāk. Maksimālā deva, kas lietota klīniskos pētījumos, bija 90 mg četras reizes dienā.

Seruma kalcija līmenis jānosaka nedēļas laikā pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. Kad balstdeva ir noskaidrota, kalcija līmenis jānosaka ik pēc 2-3 mēnešiem. Kad paveikta Parareg devas titrēšana līdz maksimālajai, periodiski monitorē kalciju serumā; ja klīniski nozīmīgu kalcija samazināšanos serumā nevar uzturēt, jādomā par Parareg terapijas pārtraukšanu (skatīt apakšpunktu 5.1).

Bērniem un pusaudžiem

Drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 g.v. nav noskaidrota.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampji

Trīs klīniskos pētījumos ar hroniskas nieru slimības (HNS) slimniekiem ar hemodialīzi 5% slimnieku gan Parareg, gan placebo grupā anamnēzē ir bijuši krampji jau sākotnēji. Šajos pētījumos ar Parareg ārstēto grupā krampjus novēroja 1,4%, bet placebo grupā – 0,4%. Lai gan pamats ziņotai atšķirībai krampju biežumā nav skaidrs, krampju sliekšnis pazeminās līdz ar izteiktu seruma kalcija līmeņa pazemināšanos.

Hipotensija un/vai sirds mazspējas progresēšana

Pēc reģistrācijas drošības uzraudzības laikā ziņots par atsevišķiem idiosinkrātiskiem hipotensijas un/vai sirds mazspējas progresēšanas gadījumiem pacientiem ar pavājinātu sirds funkciju, kuros cēloņsakarība ar cinakalcetu nevar tikt pilnībā izslēgta un var būt pastarpināta ar kalcija līmeņa pazemināšanos serumā. Klīniskā pētījuma dati uzrādīja, ka hipotensiju novēroja 7% ar cinakalcetu ārstētiem pacientiem, 12% ar placebo ārstētiem pacientiem, un sirds mazspēju novēroja 2% pacientu, kas saņēma cinakalcetu vai placebo.

Kalcijs serumā

Ārstēšanu ar Parareg nedrīkst uzsākt, ja kalcijs līmenis (kas koriģēts pret albumīnu) serumā slimniekam ir zemāks par normas apakšējo robežu. Tā kā cinakalcets pazemina kalcijs līmeni serumā, pacients rūpīgi jānovēro, vai neparādās hipokalcēmija (skatīt apakšpunktu 4.2). Ja bija ordinēts Parareg, kalcijs līmenis zem 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) bija 4% slimnieku ar hronisku nieru slimību ar dialīzēm. Hipokalcēmijas gadījumā kalcijs līmeņa paaugstināšanai serumā var lietot kalcijs saturošus fosfāta saistītājus, D vitamīna sterolus un/vai koriģēt kalcijs koncentrāciju dialīzes šķīdumā. Ja hipokalcēmija pastāv, jāsamazina deva vai jāpārtrauc Parareg lietošana. Hipokalcēmijas iespējamās izpausmes ir parestēzijas, mialģija, kolikas, tetānija un krampji.

Cinakalcets nav paredzēts HNS pacientiem, kam neveic dialīzes. Klīniskie pētījumi parādīja, ka HNS pacientiem, kam neveica dialīzes un kuri tika ārstēti ar cinakalcetu, bija palielināts hipokalcēmijas risks (kalcijs līmenis serumā < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar cinakalcetu un kuriem tika veiktas dialīzes, kas var būt sakarā ar zemāku kalcijs līmeni sākotnēji un/vai reziduālas nieru funkcijas esamību.

Vispārēja rakstura

Var attīstīties adinamiskā kaulu slimība, ja PTH līmenis hroniski tiek nomākt, aptuveni 1,5 reizes zem normas augšējās robežas, nosakot iPTH. Ja slimniekiem, ko ārstē ar Parareg, PTH līmenis samazinās zem ieteiktā mērķa diapazona, Parareg un/vai D vitamīna sterolu deva jāsamazina vai terapija jāpārtrauc.

Testosterona līmenis

Testosterona līmenis slimniekiem ar nieru slimības beigu stadiju bieži ir pazemināts. Klīniskā pētījumā ar nieru slimības beigu stadijas slimniekiem, kam ir dialīzes, brīvā testosterona līmenis pēc 6 mēnešu ārstēšanas samazinājās vidēji par 31,3% ar Parareg ārstētiem pacientiem, un par 16,3% placebo saņēmušo grupā. Pētījuma atklātajā pagarinātajā fāzē ar Parareg ārstētiem pacientiem netika novērota brīvā un kopējā testosterona koncentrācijas turpmāka samazināšanās 3 gadu laikā. Šīs seruma testosterona daudzuma samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Aknu mazspēja

Slimniekiem ar mēreni vai stipri samazinātu aknu funkciju (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) cinakalceta līmenis plazmā var būt augstāks 2-4 reizes, tāpēc terapijas laikā ar Parareg ārstam rūpīgi jānovēro pacients (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Mijiedarbība

Jāievēro piesardzība, ja Parareg lieto vienlaikus ar CYP3A4 un/vai CYP1A2 stipriem inhibitoriem vai induktoriem. Var būt nepieciešams piemērot Parareg devu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Jāievēro piesardzība, ja Parareg lieto vienlaikus ar zālēm, kuru deva ir individuāli piemērota, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss un kas tiek metabolizētas galvenokārt ar CYP2D6. Var būt nepieciešams piemērot vienlaikus lietoto zāļu devu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Cinakalceta līmenis plazmā var būt zemāks smēķētājiem sakarā ar CYP1A2 mediētā metabolisma indukciju. Var būt nepieciešams piemērot devu, ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēt terapijas ar cinakalcetu laikā (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu zāļu ietekme uz cinakalcetu

Cinakalcetu metabolizē daļēji CYP3A4. Ketokonazola, kas ir stiprs CYP3A4 inhibitors, vienlaikus lietošana pa 200 mg divreiz dienā paaugstināja cinakalceta līmeni apmēram 2 reizes. Var būt nepieciešams piemērot Parareg devu, ja pacients, kurš saņem Parareg, uzsāk vai pārtrauc lietot stipru šī enzīma inhibitoru (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, telitromicīnu, vorikonazolu, ritonavīru) vai induktoru (piemēram, rifampicīnu) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dati *in vitro* norāda, ka cinakalcets daļēji tiek metabolizēts ar CYP1A2. Smēķēšana inducē CYP1A2; cinakalceta klīrenss smēķētājiem bija par 36-38% augstāks nekā nesmēķētājiem. Nav zināma CYP1A2 stipru inhibitoru (piemēram, fluvoksamīns, ciprofloksacīns) ietekme uz cinakalceta līmeni plazmā. Var būt nepieciešams piemērot devu, ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēt terapijas ar cinakalcetu laikā, vai arī uzsāk vai pārtrauc vienlaiku terapiju ar stipru CYP1A2 inhibitoru.

Kalcija karbonāts: kalcija karbonāta vienlaikus lietošana (vienreizēja 1500 mg deva) nemainīja cinakalceta farmakokinētiku.

Sevelamērs: sevelamēra vienlaikus lietošana (2400 mg trīsreiz dienā) neietekmēja cinakalceta farmakokinētiku.

Pantoprazols: pantoprazola vienlaikus lietošana (80 mg vienu reizi dienā) nemainīja cinakalceta farmakokinētiku.

Cinakalceta ietekme uz citām zālēm

Zāles, ko metabolizē P450 2D6 enzīms (CYP2D6): cinakalcets ir stiprs CYP2D6 inhibitors. Var būt nepieciešams piemērot vienlaikus lietoto zāļu devu, ja Parareg ordinē ar zālēm, kuru deva ir individuāli piemērota, kurām ir šaurs terapeitiskais darbības indekss un kas tiek metabolizētas galvenokārt ar CYP2D6 (piemēram, flekainīds, propafenons, metoprolols sirds mazspējas ārstēšanai, dezipramīns, nortriptilīns, klomipramīns) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dezipramīns: lietojot 90 mg cinakalceta vienreiz dienā vienlaikus ar 50 mg dezipramīna, tricikliskā antidepresanta, kas metabolizējas galvenokārt CYP2D6 ietekmē, ievērojami palielinājās dezipramīna ekspozīcija: 3,6 reizes (90 % CI 3,0, 4,4) cilvēkiem ar intensīvu CYP2D6 metabolismu.

Varfarīns: cinakalceta atkārtotas devas neietekmēja varfarīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku (nosakot protrombīna laiku un asinsreces VII faktoru).

Tas, ka cinakalcets neietekmē R- un S-varfarīna farmakokinētiku un nenotiek autoindukcija pēc atkārtotām devām, norāda, ka cinakalcets nav CYP3A4, CYP1A2 vai CYP2C9 induktors cilvēkiem.

Midazolāms: Cinakalceta (90 mg) lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 un CYP3A5 substrātu midazolāmu (2 mg) iekšķīgai lietošanai neietekmēja midazolāma farmakokinētiku. Šie dati norāda, ka cinakalcets neietekmē ietekmēt farmakokinētiku tajās zāļu grupās, kas tiek metabolizētas ar CYP3A4 un CYP3A5, tādas kā noteikti imūnsupresanti, ieskaitot ciklosporīnu un takrolīmu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav klīnisku datu par cinakalceta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Nav novērota embrionālā/augļa toksicitāte pētījumos ar grūsnām žurkām un trušiēm, izņemot augļa ķermeņa masas samazināšanos žurkām pēc mātei toksiskām devām (skatīt apakšpunktu 5.3). Parareg var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja potenciālais ieguvums attaisno varbūtējo risku auglim.

Nav zināms, vai cinakalcets izdalās ar mātes pienu. Cinakalcets izdalās žurku pienā, un ir liels piens/plazma koeficients. Pēc rūpīgas ieguvuma/riska novērtēšanas jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai ārstēšanu ar Parareg.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Sekundārs hiperparatireoidisms

Kontrolētu pētījumu dati ir par 656 pacientiem, kas saņēma Parareg, un 470 pacientiem, kas saņēma placebo, līdz 6 mēnešus ilgu laiku. Visbiežāk ir ziņots par sliktu dūšu, kas bija 31% ar Parareg ārstēto un 19% placebo grupā un vemšanu, kas bija 27% ar Parareg ārstēto un 15% placebo grupā. Slikta dūša un vemšana bija viegla vai mērena smaguma un pārejoša lielākai daļai pacientu. Blakusparādību dēļ terapiju pārtraukt nācās galvenokārt sakarā ar sliktu dūšu (1% placebo; 5% cinakalcetam un vemšanu (< 1% placebo; 4% cinakalcetam).

Nevēlamās blakusparādības, ko definēja kā nevēlamus notikumus vismaz varbūtēji saistītus ar cinakalceta lietošanu, pamatojoties uz pierādījumu vislielāko cēloņskarības vērtējumu un par kuriem tika ziņots biežāk nekā pēc placebo dubultklās metodes klīniskā pētījumā, ir sekojoši (lietota vispārpieņemtā vienošanās: ļoti bieži > 1/10; bieži > 1/100, < 1/10; retāk > 1/1000, < 1/100; reti > 1/10000, < 1/1000; ļoti reti < 1/10000).

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: anoreksija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, parestēzijas

Retāk: krampji

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana

Retāk: dispepsija, caureja

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija

Izmeklējumi

Bieži: hipokalcēmija (skatīt apakšpunktu 4.4), samazināts testosterona līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)

Epitēliju karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Šajās slimnieku populācijās Parareg drošības profils parasti ir tāds pats kā hroniskas nieru slimības pacientiem. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības šajās populācijās bija slikta dūša un vemšana.

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas drošības uzraudzības laikā ziņots par atsevišķiem idiosinkrātiskiem hipotensijas un/vai sirds mazspējas progresēšanas gadījumiem pacientiem ar pavājinātu sirds funkciju, kuri tika ārstēti ar cinakalcetu.

4.9 Pārdozēšana

Pacientiem ar dialīzēm drošas bija devas, titrējot līdz 300 mg vienreiz dienā.

Parareg pārdozēšana var radīt hipokalcēmiju. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē, vai nav hipokalcēmijas pazīmes un simptomi, un jānodrošina simptomātiska un balstterapija. Tā kā cinakalcets tiek lielā mērā saistīts ar proteīnu, hemodialīze nav efektīva pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: anti-paratireoīdie līdzekļi, ATĶ kods: H05BX01

Darbības mehānisms

Kalcija jutīgie receptori epitēlijkermenīšu galveno šūnu virsmā ir svarīgākais PTH sekrēcijas regulētājs. Cinakalcets ir kalcimimētisks līdzeklis, kas tieši pazemina PTH līmeni, paaugstinot kalcija jutīgo receptoru jutību pret ekstracelulāro kalciju. Ar PTH samazināšanos ir saistīta vienlaikus arī seruma kalcija līmeņa samazināšanās.

PTH līmeņa samazināšanās korelē ar cinakalceta koncentrāciju. Drīz pēc devas PTH sāk samazināties un sasniedz viszemāko līmeni apmēram 2-6 stundās pēc devas, atbilstīgi cinakalceta C_{max} . Pēc tam, tā kā cinakalceta līmenis sāk samazināties, PTH līmenis paaugstinās līdz 12 stundas pēc devas, un tad PTH supresija paliek apmēram konstanta līdz vienreiz dienā dozēšanas intervāla beigām. PTH līmeni Parareg klīniskos pētījumos mērija dozēšanas intervāla beigās.

Kad sasniegts līdzsvara stāvoklis, kalcija koncentrācija serumā paliek konstanta visu dozēšanas intervālu.

Sekundārs hiperparatireoidisms

Tika veikti trīs 6 mēnešus ilgi dubultmaskēti, placebo kontrolēti klīniskie pētījumi ar nieru slimības beigu stadijas pacientiem, kuriem bija dialīzes un nekontrolēts sekundārs HPT ($n=1136$). Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi bija zīmīgi dialīzes pacientu populācijai ar sekundāru HPT. Vidējā sākumstāvokļa iPTH koncentrācija 3 pētījumos bija atbilstīgi 733 un 683 pg/ml (77,8 un 72,4 pmol/l) cinakalceta un placebo grupā. Pētījuma sākumā 66% pacientu saņēma D vitamīna sterolus un >90% fosfātu saistītājus. Tika novērota nozīmīga iPTH, seruma kalcija-fosfāta produkta ($Ca \times P$), kalcija un fosfāta samazināšanās ar cinakalcetu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar tiem, kas saņēma placebo un standartaprūpi, un rezultāti bija atbilstīgi visos trijos pētījumos. Katrā pētījumā vērtēšanas primāro kritēriju (pacientu īpatsvars ar iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) sasniedza 41%, 46%, un 35% pacientu, kas saņēma cinakalcetu, salīdzinot ar 4%, 7% un 6% pacientu, kas saņēma placebo. Aptuveni 60% ar cinakalcetu ārstēto pacientu panāca iPTH līmeņa pazemināšanos par $\geq 30\%$, un šis efekts sakrita ar sākumstāvokļa iPTH līmeņa spektru. $Ca \times P$, kalcija un fosfāta samazināšanās serumā atbilstoši bija vidēji par 14%, 7% un 8%.

iPTH un $Ca \times P$ samazināšanās saglabājās 12 mēnešu ārstēšanas laiku. Cinakalcets samazināja iPTH, $Ca \times P$, kalcija un fosfāta līmeni neatkarīgi no sākumstāvokļa iPTH vai $Ca \times P$ līmeņa, dialīzes modalitātes (peritoneālā dialīze vai hemodialīze), dialīzes ilguma un neatkarīgi no tā, vai tika lietoti D vitamīna steroli.

PTH samazināšanās bija saistīta ar nenozīmīgu kaulu metabolisma raksturlielumu samazināšanos (kaulu specifiskā sārmainā fosfatāze, N-telopeptīds, kaulu pildījums un kaulu fibroze). 6 un 12 mēnešu klīnisko pētījumu kopējie dati pēc *Kapšana-Meijera* kaulu lūzuma un paratireoīdektomijas metodes vērtējuma bija nozīmīgi zemāki cinakalceta grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu.

Klīniskie pētījumi ar hroniskas nieru slimības slimniekiem ar sekundāru HPT bez dialīzēm norāda, ka cinakalcets samazināja PTH līmeni līdzīgā mērā kā pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju ar sekundāru HPT, kam bija dialīzes. Tomēr efektivitātes, drošības, optimālu devu un terapijas mērķi nav noskaidroti nieru mazspējas predialīzes slimniekiem. Šie pētījumi uzrādīja, ka hroniskas nieru slimības slimniekiem, kas nesaņem dialīzes, ir paaugstināts hipokalcēmijas risks, salīdzinot ar cinakalcetu ārstētiem nieru slimības beigu stadijas slimniekiem, kas saņem dialīzes; tas var būt sakarā ar zemāku kalcija līmeni sākotnēji un/vai reziduālas nieru funkcijas esamību.

Epitēliķermenīšu karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Galvenajā pētījumā 46 pacienti (29 ar epitēliķermenīšu karcinomu un 17 ar primāru HPT), kuriem neizdevās paratireoīdektomija vai tā bija kontrindicēta), saņēma cinakalcetu līdz 3 gadus ilgi (vidēji 328 dienas slimniekiem ar epitēliķermenīšu karcinomu un vidēji 347 dienas pacientiem ar primāru HPT). Cinakalcetu ordinēja devu robežās no 30 mg divreiz dienā līdz 90 mg četreiz dienā. Galvenais vērtēšanas kritērijs pētījuma noslēgumā bija seruma kalcija samazināšanās ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Slimniekiem ar epitēliķermenīšu karcinomu vidēji kalcija līmenis serumā samazinājās no 14,1 mg/dl līdz 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l līdz 3,1 mmol/l), kamēr pacientiem ar primāru HPT kalcija līmenis serumā samazinājās no 12,7 mg/dl līdz 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l līdz 2,6 mmol/l). Astoņpadsmit no 29 slimniekiem (62%) ar epitēliķermenīšu karcinomu un 15 no 17 pacientiem (88%) ar primāru HPT sasniedza seruma kalcija samazināšanos ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Parareg lietojot iekšķīgi, cinakalceta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2-6 stundās.

Balstoties uz salīdzinošu pētījumu rezultātiem, cinakalceta absolūtā biopieejamība tukšā dūšā tiek vērtēta apmēram 20-25%. Parareg lietojot ar ēdienu, cinakalceta biopieejamība palielinās apmēram par 50 – 80%. Cinakalceta koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav atkarīga no tauku daudzuma ēdienā.

Pēc absorbcijas cinakalceta koncentrācija samazinās divfāziski, ar sākotnējo eliminācijas pusperiodu aptuveni 6 stundas un terminālo eliminācijas pusperiodu 30-40 stundas. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija iestājas 7 dienās, kumulācija ir minimāla. Cinakalceta AUC and C_{max} palielinās gandrīz lineāri dienas devas 30 - 180 mg diapazonā. Ja deva lielāka par 200 mg, absorbcija piesātinās, iespējams, sakarā ar nelielu uzsūkšanos. Cinakalceta farmakokinētika nemainās laikā. Izplatīšanās tilpums ir liels, (aptuveni 1000 litri), kas liecina par ekstensīvu sadalījumu. Cinakalcets aptuveni 97% apmērā saistās ar plazmas proteīniem un sarkanās asins šūnās nonāk minimāli.

Cinakalcetu metabolizē vairāki enzīmi, galvenokārt CYP3A4 un CYP1A2 (CYP1A2 nozīme metabolismā nav raksturota klīniski). Galvenie cirkulējošie metabolīti nav aktīvi.

Balstoties uz *in vitro* datiem, cinakalcets ir stiprs CYP2D6 inhibitors, bet tas nav citu CYP enzīmu inhibitors klīniskās koncentrācijās, tostarp CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4, vai arī CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 inducētājs.

Pēc 75 mg radioiezīmētas devas veselīgiem brīvprātīgiem, cinakalcets strauji un ekstensīvi tiek metabolizēts oksidatīvi, ar sekojošu konjugāciju. Radioaktivitātes izdalīšanas galvenais ceļš bija renāla ekskrēcija ar metabolītiem. Aptuveni 80% tika atgriezti urīnā un 15% izkārnījumos.

Vecāka gadagājuma cilvēkiem: nav no vecuma atkarīgas klīniski nozīmīgas atšķirības cinakalceta farmakokinētikā.

Nieru mazspēja: cinakalceta farmakokinētikas profils slimniekiem ar vieglu, mērenu vai smagu nieru mazspēju, kā arī ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi ir līdzīgs veseliem brīvprātīgiem.

Aknu mazspēja: viegli aknu funkcijas traucējumi sevišķi neietekmēja cinakalceta farmakokinētiku. Salīdzinot ar indivīdiem, kam aknu funkcija normāla, cinakalceta vidējais AUC bija divreiz lielāks slimniekiem ar mērenu aknu darbības pavājināšanos un četrreiz augstāks, ja aknu darbība bija stipri pavājināta. Cinakalceta eliminācijas pusperiods pagarinās par 33% slimniekiem ar mērenu aknu darbības pavājināšanos un par 70%, ja aknu darbība ir stipri pavājināta. Aknu funkcijas pavājināšanās neietekmē saistību ar proteīniem. Tā kā devas tiek titrētas katram individuāli, balstoties uz drošības un efektivitātes parametriem, nav nepieciešama papildus devas piemērošana slimniekiem ar aknu funkcijas pavājināšanos (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Dzimums: cinakalceta klīrenss var būt zemāks sievietēm nekā vīriešiem. Tā kā devas tiek titrētas katram individuāli, nav nepieciešama papildus devas piemērošana atkarā no dzimuma.

Bērniem un pusaudžiem: cinakalceta farmakokinētika nav pētīta slimniekiem līdz 18 g.v.

Smēķēšana: cinakalceta klīrenss smēķētājiem ir augstāks nekā nesmēķētājiem, iespējams, ka tas ir sakarā ar CYP1A2 mediētā metabolisma indukciju. Ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēšanu, cinakalceta līmenis plazmā var mainīties, un var būt nepieciešams pielāgot devu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Cinakalcets nebija teratogēns trušiem devās, kas bija 0,4 (rēķinot pēc AUC) no maksimālās devas cilvēkam sekundāra HPT ārstēšanai (180 mg dienā). Deva, kas 4,4 reizes (rēķinot pēc AUC) pārsniedza maksimālo cilvēkam rekomendēto devu sekundāra HPT ārstēšanai, nebija teratogēna žurkām. Deva, kas 4 reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam rekomendēto dienas devu 180 mg, neietekmēja mātīšu un tēviņu fertilitāti (drošības intervāls nelielai pacientu daļai, kas saņēma maksimālo klīnisko dienas devu 360 mg, varētu būt apmēram puse no iepriekš minētās). Pēc augstākās devas grūsnām žurkām novēroja nelielu ķermeņa masas un barības patēriņa samazināšanos. Augļu svars bija samazināts žurkām pēc devām, ja mātītēm bija smaga hipokalcēmija. Noskaidrots, ka cinakalcets šķērso placentu trušiem.

Cinakalcetam neatklāja genotoksicitāti vai kancerogenitāti. Drošības intervāls toksikoloģiskos pētījumos bija mazs sakarā ar ierobežotām devām dēļ hipokalcēmijas eksperimentālos modeļos ar dzīvniekiem. Kataraktas un lēcu necaurlaidība tika novērotas atkārtotas devas toksikoloģijas un kancerogenitātes pētījumos ar graužējiem, bet netika novērotas pētījumos ar suņiem un pērtiķiem vai arī klīniskajos pētījumos, kuros tika novēroti kataraktas veidojumi. Ir zināms, ka katarakta parādās graužējiem hipokalcēmijas rezultātā.

Pētījumos *in vitro* konstatētās IC₅₀ serotonīna transporta un K_{ATP} kanālu vērtības bija attiecīgi 7 un 12 reizes lielākas nekā EC₅₀ kalcija jutīgajiem receptoriem, kas tika iegūtas tajos pašos eksperimentālajos apstākļos. Klīniskā nozīmība nav zināma, tomēr nevar pilnībā izslēgt cinakalceta spēju iedarboties uz šiem sekundārajiem mērķa kanāliem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Preželatinizēta kukurūzas ciete
Mikrokristāliskā celuloze

Povidons
Krospovidons
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Karnauba vasks

Opadri II zaļais: (Laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), glicerīna triacetāts, FD&C zilais (E132), dzelzs oksīds dzeltenais (E172))

Opadri gaišais: (Hipromeloze, makrogols)

Opakods melnais, drukas tinte: (šellaka glazūra (šellaka), dzelzs melnais oksīds (E172))

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Blisteros: 4 gadi.

Pudelē: 4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami speciāli uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aklara/PVH/PVAc/Alumīnija blisterā 14 tabletes. Kartona iepakojumā 1 blisteri (14 tabletes), 2 blisteri (28 tabletes), 6 blisteri (84 tabletes).

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar desikantu kārbā un poliestera gredzenu, ar polipropilēna vāciņu, ko nevar atvērt bērni, ar indukcijas aizslēgu, iepakots kartona kārbā. Katrā pudelē ir 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Doripce Diotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

2004. gada 22. oktobris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parareg 60 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 60 mg cinakalceta (*cinacalcet*) (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes).

60 mg: gaišzaļas, ovālas, apvalkotas tabletes ar marķējumu "AMGEN" vienā pusē un "60" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Sekundārā hiperparatireoidisma (HPT) ārstēšana slimniekiem ar nieru slimības beigu stadiju (ESRD - end-stage renal disease), kam ir uzturoša dialīžu terapija.

Parareg var lietot kā terapeitiska režīma sastāvdaļu, kurā ietilpst fosfātu saistītāji un/vai D vitamīna steroli, kā lietderīgi (skatīt apakšpunktu 5.1).

Hiperkalcēmijas mazināšanai slimniekiem ar:

- epitēliju karcinomu,
- primāru HPT, kuriem pamatojoties uz kalcija līmeni serumā būtu indicēta paratireoīdektomija (kā noteikts attiecīgajās ārstēšanas vadlīnijās), bet kuriem paratireoīdektomiju nevar veikt klīniskā stāvokļa dēļ vai tā ir kontrindicēta.

4.2 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Ieteicams ieņemt kopā ar ēdienu vai tūlīt pēc ēšanas, jo pētījumi parādīja, ka cinakalceta biopieejamība paaugstinās, ja lieto kopā ar ēdienu (skatīt apakšpunktu 5.2). Tabletes jāieņem veselas, tās nevajag dalīt.

Pavājināta aknu funkcija

Nav nepieciešams mainīt Parareg sākumdevu, bet ārstam rūpīgi jānovēro slimnieki ar vidēji vai smagi pavājinātu aknu funkciju devu titrēšanas un balstterapijas laikā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Sekundārs hiperparatireoidisms

Pieaugušiem un vecāka gadagājuma cilvēkiem (> 65 gadiem)

Ieteicamā sākumdeva pieaugušiem ir 30 mg vienreiz dienā. Parareg devu titrē katras 2-4 nedēļas līdz maksimālai devai 180 mg vienu reizi dienā, lai pacientiem ar dialīzi sasniegtu PTH (paratireoīdā hormona) mērķa līmeni 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) intaktā PTH (iPTH) raudzē. PTH līmeni jānosaka vismaz 12 stundas pēc Parareg devas. Jāvadās pēc kārtējām ārstēšanas vadlīnijām.

PTH jānovērtē 1 līdz 4 nedēļas pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. PTH nepieciešams monitorēt apmēram ik pēc 1-3 balstterapijas mēnešiem. PTH līmeņa novērtēšanai var

izmantojot intakto PTH (iPTH) vai bio-intakto PTH (biPTH); ārstēšana ar Parareg nemaina iPTH un biPTH attiecību.

Informācija par cinakalceta PK/PD (farmakokinētikas/farmakodinamikas) profilu sniegta apakšpunktā 5.1.

Devu titrēšanas laikā bieži jānosaka kalcija līmenis serumā, kā arī nedēļas laikā pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. Līdzko balstdeva ir noskaidrota, kalcija līmeni serumā jānosaka apmēram reizi mēnesī. Ja kalcija līmenis samazinās zem normas, jāveic atbilstoši pasākumi (skatīt apakšpunktu 4.4). Līdztekus terapija ar fosfātu saistītājiem un/vai D vitamīna steroliem atbilstoši jāpiemēro.

Bērniem un pusaudžiem

Drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 g.v. nav noskaidrota.

Epitēliju karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Pieaugušiem un vecāka gadagājuma cilvēkiem (> 65 gadiem)

Ieteicamā sākumdeva pieaugušiem ir 30 mg divreiz dienā. Parareg devu titrē katras 2-4 nedēļas ar secīgām 30 mg devām divreiz dienā, 60 mg divreiz dienā, 90 mg divreiz dienā un 90 mg trīs vai četras reizes dienā, kā nepieciešams, lai samazinātu kalcija koncentrāciju serumā līdz normas augšējai robežai vai zemāk. Maksimālā deva, kas lietota klīniskos pētījumos, bija 90 mg četras reizes dienā.

Seruma kalcija līmenis jānosaka nedēļas laikā pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. Kad balstdeva ir noskaidrota, kalcija līmenis jānosaka ik pēc 2-3 mēnešiem. Kad paveikta Parareg devas titrēšana līdz maksimālajai, periodiski monitorē kalciju serumā; ja klīniski nozīmīgu kalcija samazināšanos serumā nevar uzturēt, jādomā par Parareg terapijas pārtraukšanu (skatīt apakšpunktu 5.1).

Bērniem un pusaudžiem

Drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 g.v. nav noskaidrota.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampji

Trīs klīniskos pētījumos ar hroniskas nieru slimības (HNS) slimniekiem ar hemodialīzi 5% slimnieku gan Parareg, gan placebo grupā anamnēzē ir bijuši krampji jau sākotnēji. Šajos pētījumos ar Parareg ārstēto grupā krampjus novēroja 1,4%, bet placebo grupā – 0,4%. Lai gan pamats ziņotai atšķirībai krampju biežumā nav skaidrs, krampju sliekšnis pazeminās līdz ar izteiktu seruma kalcija līmeņa pazemināšanos.

Hipotensija un/vai sirds mazspējas progresēšana

Pēcreģistrācijas drošības uzraudzības laikā ziņots par atsevišķiem idiosinkrātiskiem hipotensijas un/vai sirds mazspējas progresēšanas gadījumiem pacientiem ar pavājinātu sirds funkciju, kuros cēloņsakarība ar cinakalcetu nevar tikt pilnībā izslēgta un var būt pastarpināta ar kalcija līmeņa pazemināšanos serumā. Klīniskā pētījuma dati uzrādīja, ka hipotensiju novēroja 7% ar cinakalcetu ārstētiem pacientiem, 12% ar placebo ārstētiem pacientiem, un sirds mazspēju novēroja 2% pacientu, kas saņēma cinakalcetu vai placebo.

Kalcijs serumā

Ārstēšanu ar Parareg nedrīkst uzsākt, ja kalcijs līmenis (kas koriģēts pret albumīnu) serumā slimniekam ir zemāks par normas apakšējo robežu. Tā kā cinakalcets pazemina kalcijs līmeni serumā, pacients rūpīgi jānovēro, vai neparādās hipokalcēmija (skatīt apakšpunktu 4.2). Ja bija ordinēts Parareg, kalcijs līmenis zem 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) bija 4% slimnieku ar hronisku nieru slimību ar dialīzēm. Hipokalcēmijas gadījumā kalcijs līmeņa paaugstināšanai serumā var lietot kalcijs saturošus fosfāta saistītājus, D vitamīna sterolus un/vai koriģēt kalcijs koncentrāciju dialīzes šķīdumā. Ja hipokalcēmija pastāv, jāsamazina deva vai jāpārtrauc Parareg lietošana. Hipokalcēmijas iespējamās izpausmes ir parestēzijas, mialģija, kolikas, tetānija un krampji.

Cinakalcets nav paredzēts HNS pacientiem, kam neveic dialīzes. Klīniskie pētījumi parādīja, ka HNS pacientiem, kam neveica dialīzes un kuri tika ārstēti ar cinakalcetu, bija palielināts hipokalcēmijas risks (kalcijs līmenis serumā < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar cinakalcetu un kuriem tika veiktas dialīzes, kas var būt sakarā ar zemāku kalcijs līmeni sākotnēji un/vai reziduālas nieru funkcijas esamību.

Vispārēja rakstura

Var attīstīties adinamiskā kaulu slimība, ja PTH līmenis hroniski tiek nomākt, aptuveni 1,5 reizes zem normas augšējās robežas, nosakot iPTH. Ja slimniekiem, ko ārstē ar Parareg, PTH līmenis samazinās zem ieteiktā mērķa diapazona, Parareg un/vai D vitamīna sterolu deva jāsamazina vai terapija jāpārtrauc.

Testosterona līmenis

Testosterona līmenis slimniekiem ar nieru slimības beigu stadiju bieži ir pazemināts. Klīniskā pētījumā ar nieru slimības beigu stadijas slimniekiem, kam ir dialīzes, brīvā testosterona līmenis pēc 6 mēnešu ārstēšanas samazinājās vidēji par 31,3% ar Parareg ārstētiem pacientiem, un par 16,3% placebo saņēmušo grupā. Pētījuma atklātajā pagarinātajā fāzē ar Parareg ārstētiem pacientiem netika novērota brīvā un kopējā testosterona koncentrācijas turpmāka samazināšanās 3 gadu laikā. Šīs seruma testosterona daudzuma samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Aknu mazspēja

Slimniekiem ar mēreni vai stipri samazinātu aknu funkciju (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) cinakalceta līmenis plazmā var būt augstāks 2-4 reizes, tāpēc terapijas laikā ar Parareg ārstam rūpīgi jānovēro pacients (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Mijiedarbība

Jāievēro piesardzība, ja Parareg lieto vienlaikus ar CYP3A4 un/vai CYP1A2 stipriem inhibitoriem vai induktoriem. Var būt nepieciešams piemērot Parareg devu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Jāievēro piesardzība, ja Parareg lieto vienlaikus ar zālēm, kuru deva ir individuāli piemērota, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss un kas tiek metabolizētas galvenokārt ar CYP2D6. Var būt nepieciešams piemērot vienlaikus lietoto zāļu devu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Cinakalceta līmenis plazmā var būt zemāks smēķētājiem sakarā ar CYP1A2 mediētā metabolisma indukciju. Var būt nepieciešams piemērot devu, ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēt terapijas ar cinakalcetu laikā (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu zāļu ietekme uz cinakalcetu

Cinakalcetu metabolizē daļēji CYP3A4. Ketokonazola, kas ir stiprs CYP3A4 inhibitors, vienlaikus lietošana pa 200 mg divreiz dienā paaugstināja cinakalceta līmeni apmēram 2 reizes. Var būt nepieciešams piemērot Parareg devu, ja pacients, kurš saņem Parareg, uzsāk vai pārtrauc lietot stipru šī enzīma inhibitoru (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, telitromicīnu, vorikonazolu, ritonavīru) vai induktoru (piemēram, rifampicīnu) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dati *in vitro* norāda, ka cinakalcets daļēji tiek metabolizēts ar CYP1A2. Smēķēšana inducē CYP1A2; cinakalceta klīrenss smēķētājiem bija par 36-38% augstāks nekā nesmēķētājiem. Nav zināma CYP1A2 stipru inhibitoru (piemēram, fluvoksamīns, ciprofloksacīns) ietekme uz cinakalceta līmeni plazmā. Var būt nepieciešams piemērot devu, ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēt terapijas ar cinakalcetu laikā, vai arī uzsāk vai pārtrauc vienlaiku terapiju ar stipru CYP1A2 inhibitoru.

Kalcija karbonāts: kalcija karbonāta vienlaikus lietošana (vienreizēja 1500 mg deva) nemainīja cinakalceta farmakokinētiku.

Sevelamērs: sevelamēra vienlaikus lietošana (2400 mg trīsreiz dienā) neietekmēja cinakalceta farmakokinētiku.

Pantoprazols: pantoprazola vienlaikus lietošana (80 mg vienu reizi dienā) nemainīja cinakalceta farmakokinētiku.

Cinakalceta ietekme uz citām zālēm

Zāles, ko metabolizē P450 2D6 enzīms (CYP2D6): cinakalcets ir stiprs CYP2D6 inhibitors. Var būt nepieciešams piemērot vienlaikus lietoto zāļu devu, ja Parareg ordinē ar zālēm, kuru deva ir individuāli piemērota, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss un kas tiek metabolizētas galvenokārt ar CYP2D6 (piemēram, flekainīds, propafenons, metoprolols sirds mazspējas ārstēšanai, dezipramīns, nortriptilīns, klomipramīns) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dezipramīns: lietojot 90 mg cinakalceta vienreiz dienā vienlaikus ar 50 mg dezipramīna, tricikliskā antidepresanta, kas metabolizējas galvenokārt CYP2D6 ietekmē, ievērojami palielinājās dezipramīna ekspozīcija: 3,6 reizes (90 % CI 3,0, 4,4) cilvēkiem ar intensīvu CYP2D6 metabolismu.

Varfarīns: cinakalceta atkārtotas devas neietekmēja varfarīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku (nosakot protrombīna laiku un asinsreces VII faktoru).

Tas, ka cinakalcets neietekmē R- un S-varfarīna farmakokinētiku un nenotiek autoindukcija pēc atkārtotām devām, norāda, ka cinakalcets nav CYP3A4, CYP1A2 vai CYP2C9 induktors cilvēkiem.

Midazolāms: Cineakalceta (90 mg) lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 un CYP3A5 substrātu midazolāmu (2 mg) iekšķīgai lietošanai neietekmēja midazolāma farmakokinētiku. Šie dati norāda, ka cinakalcets neietekmē ietekmēt farmakokinētiku tajās zāļu grupās, kas tiek metabolizētas ar CYP3A4 un CYP3A5, tādas kā noteikti imūnsupresanti, ieskaitot ciklosporīnu un takrolīmu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav klīnisku datu par cinakalceta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Nav novērota embrionālā/augļa toksicitāte pētījumos ar grūsnām žurkām un trušiēm, izņemot augļa ķermeņa masas samazināšanos žurkām pēc mātei toksiskām devām (skatīt apakšpunktu 5.3). Parareg var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja potenciālais ieguvums attaisno varbūtējo risku auglim.

Nav zināms, vai cinakalcets izdalās ar mātes pienu. Cinakalcets izdalās žurku pienā, un ir liels piens/plazma koeficients. Pēc rūpīgas ieguvuma/riska novērtēšanas jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai ārstēšanu ar Parareg.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Sekundārs hiperparatireoidisms

Kontrolētu pētījumu dati ir par 656 pacientiem, kas saņēma Parareg, un 470 pacientiem, kas saņēma placebo, līdz 6 mēnešus ilgu laiku. Visbiežāk ir ziņots par sliktu dūšu, kas bija 31% ar Parareg ārstēto un 19% placebo grupā un vemšanu, kas bija 27% ar Parareg ārstēto un 15% placebo grupā. Slikta dūša un vemšana bija viegla vai mērena smaguma un pārejoša lielākai daļai pacientu. Blakusparādību dēļ terapiju pārtraukt nācās galvenokārt sakarā ar sliktu dūšu (1% placebo; 5% cinakalcetam un vemšanu (< 1% placebo; 4% cinakalcetam).

Nevēlamas blakusparādības, ko definēja kā nevēlamus notikumus vismaz varbūtēji saistītus ar cinakalceta lietošanu, pamatojoties uz pierādījumu vislielāko cēloņskarības vērtējumu un par kuriem tika ziņots biežāk nekā pēc placebo dubultklās metodes klīniskā pētījumā, ir sekojoši (lietota vispārpieņemtā vienošanās: ļoti bieži > 1/10; bieži > 1/100, < 1/10; retāk > 1/1000, < 1/100; reti > 1/10000, < 1/1000; ļoti reti < 1/10000).

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: anoreksija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, parestēzijas

Retāk: krampji

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana

Retāk: dispepsija, caureja

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija

Izmeklējumi

Bieži: hipokalcēmija (skatīt apakšpunktu 4.4), samazināts testosterona līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)

Epitēliju karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Šajās slimnieku populācijās Parareg drošības profils parasti ir tāds pats kā hroniskas nieru slimības pacientiem. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības šajās populācijās bija slikta dūša un vemšana.

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas drošības uzraudzības laikā ziņots par atsevišķiem idiosinkrātiskiem hipotensijas un/vai sirds mazspējas progresēšanas gadījumiem pacientiem ar pavājinātu sirds funkciju, kuri tika ārstēti ar cinakalcetu.

4.9 Pārdozēšana

Pacientiem ar dialīzēm drošas bija devas, titrējot līdz 300 mg vienreiz dienā.

Parareg pārdozēšana var radīt hipokalcēmiju. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē, vai nav hipokalcēmijas pazīmes un simptomi, un jānodrošina simptomātiska un balstterapija. Tā kā cinakalcets tiek lielā mērā saistīts ar proteīnu, hemodialīze nav efektīva pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: anti-paratireoīdie līdzekļi, ATĶ kods: H05BX01

Darbības mehānisms

Kalcija jutīgie receptori epitēlijķermenīšu galveno šūnu virsmā ir svarīgākais PTH sekrēcijas regulētājs. Cinakalcets ir kalcimimētisks līdzeklis, kas tieši pazemina PTH līmeni, paaugstinot kalcija jutīgo receptoru jutību pret ekstracelulāro kalciju. Ar PTH samazināšanos ir saistīta vienlaikus arī seruma kalcija līmeņa samazināšanās.

PTH līmeņa samazināšanās korelē ar cinakalceta koncentrāciju. Drīz pēc devas PTH sāk samazināties un sasniedz viszemāko līmeni apmēram 2-6 stundās pēc devas, atbilstīgi cinakalceta C_{max} . Pēc tam, tā kā cinakalceta līmenis sāk samazināties, PTH līmenis paaugstinās līdz 12 stundas pēc devas, un tad PTH supresija paliek apmēram konstanta līdz vienreiz dienā dozēšanas intervāla beigām. PTH līmeni Parareg klīniskos pētījumos mērija dozēšanas intervāla beigās.

Kad sasniegts līdzsvara stāvoklis, kalcija koncentrācija serumā paliek konstanta visu dozēšanas intervālu.

Sekundārs hiperparatireoidisms

Tika veikti trīs 6 mēnešus ilgi dubultmaskēti, placebo kontrolēti klīniskie pētījumi ar nieru slimības beigu stadijas pacientiem, kuriem bija dialīzes un nekontrolēts sekundārs HPT ($n=1136$). Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi bija zīmīgi dialīzes pacientu populācijai ar sekundāru HPT. Vidēja sākumstāvokļa iPTH koncentrācija 3 pētījumos bija atbilstīgi 733 un 683 pg/ml (77,8 un 72,4 pmol/l) cinakalceta un placebo grupā. Pētījuma sākumā 66% pacientu saņēma D vitamīna sterolus un >90% fosfātu saistītājus. Tika novērota nozīmīga iPTH, seruma kalcija-fosfāta produkta ($Ca \times P$), kalcija un fosfāta samazināšanās ar cinakalcetu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar tiem, kas saņēma placebo un standartaprūpi, un rezultāti bija atbilstīgi visos trijos pētījumos. Katrā pētījumā vērtēšanas primāro kritēriju (pacientu īpatsvars ar iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) sasniedza 41%, 46%, un 35% pacientu, kas saņēma cinakalcetu, salīdzinot ar 4%, 7% un 6% pacientu, kas saņēma placebo. Aptuveni 60% ar cinakalcetu ārstēto pacientu panāca iPTH līmeņa pazemināšanos par $\geq 30\%$, un šis efekts sakrita ar sākumstāvokļa iPTH līmeņa spektru. $Ca \times P$, kalcija un fosfāta samazināšanās serumā atbilstoši bija vidēji par 14%, 7% un 8%.

iPTH un $Ca \times P$ samazināšanās saglabājās 12 mēnešu ārstēšanas laiku. Cinakalcets samazināja iPTH, $Ca \times P$, kalcija un fosfāta līmeni neatkarīgi no sākumstāvokļa iPTH vai $Ca \times P$ līmeņa, dialīzes modalitātes (peritoneālā dialīze vai hemodialīze), dialīzes ilguma un neatkarīgi no tā, vai tika lietoti D vitamīna steroli.

PTH samazināšanās bija saistīta ar nenozīmīgu kaulu metabolisma raksturlielumu samazināšanos (kaulu specifiskā sārmainā fosfatāze, N-telo-peptīds, kaulu pildījums un kaulu fibroze). 6 un 12 mēnešu klīnisko pētījumu kopējie dati pēc *Kapšana-Meijera* kaulu lūzuma un paratireoīdektomijas metodes vērtējuma bija nozīmīgi zemāki cinakalceta grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu.

Klīniskie pētījumi ar hroniskas nieru slimības slimniekiem ar sekundāru HPT bez dialīzēm norāda, ka cinakalcets samazināja PTH līmeni līdzīgā mērā kā pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju ar sekundāru HPT, kam bija dialīzes. Tomēr efektivitātes, drošības, optimālu devu un terapijas mērķi nav noskaidroti nieru mazspējas predialīzes slimniekiem. Šie pētījumi uzrādīja, ka hroniskas nieru slimības slimniekiem, kas nesaņem dialīzes, ir paaugstināts hipokalcēmijas risks, salīdzinot ar cinakalcetu ārstētiem nieru slimības beigu stadijas slimniekiem, kas saņem dialīzes; tas var būt sakarā ar zemāku kalcija līmeni sākotnēji un/vai reziduālas nieru funkcijas esamību.

Epitēliķermenīšu karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Galvenajā pētījumā 46 pacienti (29 ar epitēliķermenīšu karcinomu un 17 ar primāru HPT), kuriem neizdevās paratireoīdektomija vai tā bija kontrindicēta, saņēma cinakalcetu līdz 3 gadus ilgi (vidēji 328 dienas slimniekiem ar epitēliķermenīšu karcinomu un vidēji 347 dienas pacientiem ar primāru HPT). Cinakalcetu ordinēja devu robežās no 30 mg divreiz dienā līdz 90 mg četreiz dienā. Galvenais vērtēšanas kritērijs pētījuma noslēgumā bija seruma kalcija samazināšanās ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Slimniekiem ar epitēliķermenīšu karcinomu vidēji kalcija līmenis serumā samazinājās no 14,1 mg/dl līdz 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l līdz 3,1 mmol/l), kamēr pacientiem ar primāru HPT kalcija līmenis serumā samazinājās no 12,7 mg/dl līdz 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l līdz 2,6 mmol/l). Astoņpadsmit no 29 slimniekiem (62%) ar epitēliķermenīšu karcinomu un 15 no 17 pacientiem (88%) ar primāru HPT sasniedza seruma kalcija samazināšanos ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Parareg lietojot iekšķīgi, cinakalceta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2-6 stundās.

Balstoties uz salīdzinošu pētījumu rezultātiem, cinakalceta absolūtā biopieejamība tukšā dūšā tiek vērtēta apmēram 20-25%. Parareg lietojot ar ēdienu, cinakalceta biopieejamība palielinās apmēram par 50 – 80%. Cinakalceta koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav atkarīga no tauku daudzuma ēdienā.

Pēc absorbcijas cinakalceta koncentrācija samazinās divfāziski, ar sākotnējo eliminācijas pusperiodu aptuveni 6 stundas un terminālo eliminācijas pusperiodu 30-40 stundas. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija iestājas 7 dienās, kumulācija ir minimāla. Cinakalceta AUC and C_{max} palielinās gandrīz lineāri dienas devas 30 - 180 mg diapazonā. Ja deva lielāka par 200 mg, absorbcija piesātinās, iespējams, sakarā ar nelielu uzsūkšanos. Cinakalceta farmakokinētika nemainās laikā. Izplatīšanās tilpums ir liels, (aptuveni 1000 litri), kas liecina par ekstensīvu sadalījumu. Cinakalcets aptuveni 97% apmērā saistās ar plazmas proteīniem un sarkanās asins šūnās nonāk minimāli.

Cinakalcetu metabolizē vairāki enzīmi, galvenokārt CYP3A4 un CYP1A2 (CYP1A2 nozīme metabolismā nav raksturota klīniski). Galvenie cirkulējošie metabolīti nav aktīvi.

Balstoties uz *in vitro* datiem, cinakalcets ir stiprs CYP2D6 inhibitors, bet tas nav citu CYP enzīmu inhibitors klīniskās koncentrācijās, tostarp CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4, vai arī CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 inducētājs.

Pēc 75 mg radioiezīmētas devas veselīgiem brīvprātīgiem, cinakalcets strauji un ekstensīvi tiek metabolizēts oksidatīvi, ar sekojošu konjugāciju. Radioaktivitātes izdalīšanas galvenais ceļš bija renāla ekskrēcija ar metabolītiem. Aptuveni 80% tika atgriezti urīnā un 15% izkārnījumos.

Vecāka gadagājuma cilvēkiem: nav no vecuma atkarīgas klīniski nozīmīgas atšķirības cinakalceta farmakokinētikā.

Nieru mazspēja: cinakalceta farmakokinētikas profils slimniekiem ar vieglu, mērenu vai smagu nieru mazspēju, kā arī ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi ir līdzīgs veseliem brīvprātīgiem.

Aknu mazspēja: viegli aknu funkcijas traucējumi sevišķi neietekmēja cinakalceta farmakokinētiku. Salīdzinot ar indivīdiem, kam aknu funkcija normāla, cinakalceta vidējais AUC bija divreiz lielāks slimniekiem ar mērenu aknu darbības pavājināšanos un četrreiz augstāks, ja aknu darbība bija stipri pavājināta. Cinakalceta eliminācijas pusperiods pagarinās par 33% slimniekiem ar mērenu aknu darbības pavājināšanos un par 70%, ja aknu darbība ir stipri pavājināta. Aknu funkcijas pavājināšanās neietekmē saistību ar proteīniem. Tā kā devas tiek titrētas katram individuāli, balstoties uz drošības un efektivitātes parametriem, nav nepieciešama papildus devas piemērošana slimniekiem ar aknu funkcijas pavājināšanos (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Dzimums: cinakalceta klīrenss var būt zemāks sievietēm nekā vīriešiem. Tā kā devas tiek titrētas katram individuāli, nav nepieciešama papildus devas piemērošana atkarā no dzimuma.

Bērniem un pusaudžiem: cinakalceta farmakokinētika nav pētīta slimniekiem līdz 18 g.v.

Smēķēšana: cinakalceta klīrenss smēķētājiem ir augstāks nekā nesmēķētājiem, iespējams, ka tas ir sakarā ar CYP1A2 mediētā metabolisma indukciju. Ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēšanu, cinakalceta līmenis plazmā var mainīties, un var būt nepieciešams pielāgot devu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Cinakalcets nebija teratogēns trušiem devās, kas bija 0,4 (rēķinot pēc AUC) no maksimālās devas cilvēkam sekundāra HPT ārstēšanai (180 mg dienā). Deva, kas 4,4 reizes (rēķinot pēc AUC) pārsniedza maksimālo cilvēkam rekomendēto devu sekundāra HPT ārstēšanai, nebija teratogēna žurkām. Deva, kas 4 reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam rekomendēto dienas devu 180 mg, neietekmēja mātīšu un tēviņu fertilitāti (drošības intervāls nelielai pacientu daļai, kas saņēma maksimālo klīnisko dienas devu 360 mg, varētu būt apmēram puse no iepriekš minētās). Pēc augstākās devas grūsnām žurkām novēroja nelielu ķermeņa masas un barības patēriņa samazināšanos. Augļu svars bija samazināts žurkām pēc devām, ja mātītēm bija smaga hipokalcēmija. Noskaidrots, ka cinakalcets šķērso placentu trušiem.

Cinakalcetam neatklāja genotoksicitāti vai kancerogenitāti. Drošības intervāls toksikoloģiskos pētījumos bija mazs sakarā ar ierobežotām devām dēļ hipokalcēmijas eksperimentālos modeļos ar dzīvniekiem. Kataraktas un lēcu necaurlaidība tika novērotas atkārtotas devas toksikoloģijas un kancerogenitātes pētījumos ar graužējiem, bet netika novērotas pētījumos ar suņiem un pērtiķiem vai arī klīniskajos pētījumos, kuros tika novēroti kataraktas veidojumi. Ir zināms, ka katarakta parādās graužējiem hipokalcēmijas rezultātā.

Pētījumos *in vitro* konstatētās IC₅₀ serotonīna transporta un K_{ATP} kanālu vērtības bija attiecīgi 7 un 12 reizes lielākas nekā EC₅₀ kalcija jutīgajiem receptoriem, kas tika iegūtas tajos pašos eksperimentālajos apstākļos. Klīniskā nozīmība nav zināma, tomēr nevar pilnībā izslēgt cinakalceta spēju iedarboties uz šiem sekundārajiem mērķa kanāliem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Preželatinizēta kukurūzas ciete
Mikrokristāliskā celuloze

Povidons
Krospovidons
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Karnauba vasks

Opadri II zaļais: (Laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), glicerīna triacetāts, FD&C zilais (E132), dzelzs oksīds dzeltenais (E172))

Opadri gaišais: (Hipromeloze, makrogols)

Opakods melnais, drukas tinte: (šellaka glazūra (šellaka), dzelzs melnais oksīds (E172))

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Blisteros: 4 gadi.

Pudelē: 4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami speciāli uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aklara/PVH/PVAc/Alumīnija blisterā 14 tabletes. Kartona iepakojumā 1 blisteri (14 tabletes), 2 blisteri (28 tabletes), 6 blisteri (84 tabletes).

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar desikantu kārbā un poliestera gredzenu, ar polipropilēna vāciņu, ko nevar atvērt bērni, ar indukcijas aizslēgu, iepakots kartona kārbā. Katrā pudelē ir 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Doripce Diotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/005-007

EU/1/04/293/008

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

2004. gada 22. oktobris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parareg 90 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 90 mg cinakalceta (*cinacalcet*) (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes).

90 mg: gaišzaļas, ovālas, apvalkotas tabletes ar marķējumu "AMGEN" vienā pusē un "90" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Sekundārā hiperparatireoidisma (HPT) ārstēšana slimniekiem ar nieru slimības beigu stadiju (ESRD - end-stage renal disease), kam ir uzturoša dialīžu terapija.

Parareg var lietot kā terapeitiska režīma sastāvdaļu, kurā ietilpst fosfātu saistītāji un/vai D vitamīna steroli, kā lietderīgi (skatīt apakšpunktu 5.1).

Hiperkalcēmijas mazināšanai slimniekiem ar:

- epitēliju karcinomu,
- primāru HPT, kuriem pamatojoties uz kalcija līmeni serumā būtu indicēta paratireoīdektomija (kā noteikts attiecīgajās ārstēšanas vadlīnijās), bet kuriem paratireoīdektomiju nevar veikt klīniskā stāvokļa dēļ vai tā ir kontrindicēta.

4.2 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Ieteicams ieņemt kopā ar ēdienu vai tūlīt pēc ēšanas, jo pētījumi parādīja, ka cinakalceta biopieejamība paaugstinās, ja lieto kopā ar ēdienu (skatīt apakšpunktu 5.2). Tabletes jāieņem veselas, tās nevajag dalīt.

Pavājināta aknu funkcija

Nav nepieciešams mainīt Parareg sākumdevu, bet ārstam rūpīgi jānovēro slimnieki ar vidēji vai smagi pavājinātu aknu funkciju devu titrēšanas un balstterapijas laikā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Sekundārs hiperparatireoidisms

Pieaugušiem un vecāka gadagājuma cilvēkiem (> 65 gadiem)

Ieteicamā sākumdeva pieaugušiem ir 30 mg vienreiz dienā. Parareg devu titrē katras 2-4 nedēļas līdz maksimālai devai 180 mg vienu reizi dienā, lai pacientiem ar dialīzi sasniegtu PTH (paratireoīdā hormona) mērķa līmeni 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) intaktā PTH (iPTH) raudzē. PTH līmeni jānosaka vismaz 12 stundas pēc Parareg devas. Jāvadās pēc kārtējām ārstēšanas vadlīnijām.

PTH jānovērtē 1 līdz 4 nedēļas pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. PTH nepieciešams monitorēt apmēram ik pēc 1-3 balstterapijas mēnešiem. PTH līmeņa novērtēšanai var

izmantojot intakto PTH (iPTH) vai bio-intakto PTH (biPTH); ārstēšana ar Parareg nemaina iPTH un biPTH attiecību.

Informācija par cinakalceta PK/PD (farmakokinētikas/farmakodinamikas) profilu sniegta apakšpunktā 5.1.

Devu titrēšanas laikā bieži jānosaka kalcija līmenis serumā, kā arī nedēļas laikā pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. Līdzko balstdeva ir noskaidrota, kalcija līmeni serumā jānosaka apmēram reizi mēnesī. Ja kalcija līmenis samazinās zem normas, jāveic atbilstoši pasākumi (skatīt apakšpunktu 4.4). Līdztekus terapija ar fosfātu saistītājiem un/vai D vitamīna steroliem atbilstoši jāpiemēro.

Bērniem un pusaudžiem

Drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 g.v. nav noskaidrota.

Epitēliju karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Pieaugušiem un vecāka gadagājuma cilvēkiem (> 65 gadiem)

Ieteicamā sākumdeva pieaugušiem ir 30 mg divreiz dienā. Parareg devu titrē katras 2-4 nedēļas ar secīgām 30 mg devām divreiz dienā, 60 mg divreiz dienā, 90 mg divreiz dienā un 90 mg trīs vai četras reizes dienā, kā nepieciešams, lai samazinātu kalcija koncentrāciju serumā līdz normas augšējai robežai vai zemāk. Maksimālā deva, kas lietota klīniskos pētījumos, bija 90 mg četras reizes dienā.

Seruma kalcija līmenis jānosaka nedēļas laikā pēc terapijas ar Parareg uzsākšanas vai devas piemērošanas. Kad balstdeva ir noskaidrota, kalcija līmenis jānosaka ik pēc 2-3 mēnešiem. Kad paveikta Parareg devu titrēšana līdz maksimālajai, periodiski monitorē kalciju serumā; ja klīniski nozīmīgu kalcija samazināšanos serumā nevar uzturēt, jādomā par Parareg terapijas pārtraukšanu (skatīt apakšpunktu 5.1).

Bērniem un pusaudžiem

Drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 g.v. nav noskaidrota.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampji

Trīs klīniskos pētījumos ar hroniskas nieru slimības (HNS) slimniekiem ar hemodialīzi 5% slimnieku gan Parareg, gan placebo grupā anamnēzē ir bijuši krampji jau sākotnēji. Šajos pētījumos ar Parareg ārstēto grupā krampjus novēroja 1,4%, bet placebo grupā – 0,4%. Lai gan pamats ziņotai atšķirībai krampju biežumā nav skaidrs, krampju sliekšnis pazeminās līdz ar izteiktu seruma kalcija līmeņa pazemināšanos.

Hipotensija un/vai sirds mazspējas progresēšana

Pēcreģistrācijas drošības uzraudzības laikā ziņots par atsevišķiem idiosinkrātiskiem hipotensijas un/vai sirds mazspējas progresēšanas gadījumiem pacientiem ar pavājinātu sirds funkciju, kuros cēloņsakarība ar cinakalcetu nevar tikt pilnībā izslēgta un var būt pastarpināta ar kalcija līmeņa pazemināšanos serumā. Klīniskā pētījuma dati uzrādīja, ka hipotensiju novēroja 7% ar cinakalcetu ārstētiem pacientiem, 12% ar placebo ārstētiem pacientiem, un sirds mazspēju novēroja 2% pacientu, kas saņēma cinakalcetu vai placebo.

Kalcijs serumā

Ārstēšanu ar Parareg nedrīkst uzsākt, ja kalcija līmenis (kas koriģēts pret albumīnu) serumā slimniekam ir zemāks par normas apakšējo robežu. Tā kā cinakalcets pazemina kalcija līmeni serumā, pacients rūpīgi jānovēro, vai neparādās hipokalcēmija (skatīt apakšpunktu 4.2). Ja bija ordinēts Parareg, kalcija līmenis zem 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) bija 4% slimnieku ar hronisku nieru slimību ar dialīzēm. Hipokalcēmijas gadījumā kalcija līmeņa paaugstināšanai serumā var lietot kalciju saturošus fosfāta saistītājus, D vitamīna sterolus un/vai koriģēt kalcija koncentrāciju dialīzes šķīdumā. Ja hipokalcēmija pastāv, jāsamazina deva vai jāpārtrauc Parareg lietošana. Hipokalcēmijas iespējamās izpausmes ir parestēzijas, mialģija, kolikas, tetānija un krampji.

Cinakalcets nav paredzēts HNS pacientiem, kam neveic dialīzes. Klīniskie pētījumi parādīja, ka HNS pacientiem, kam neveica dialīzes un kuri tika ārstēti ar cinakalcetu, bija palielināts hipokalcēmijas risks (kalcija līmenis serumā < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar cinakalcetu un kuriem tika veiktas dialīzes, kas var būt sakarā ar zemāku kalcija līmeni sākotnēji un/vai reziduālas nieru funkcijas esamību.

Vispārēja rakstura

Var attīstīties adinamiskā kaulu slimība, ja PTH līmenis hroniski tiek nomākts aptuveni 1,5 reizes zem normas augšējās robežas, nosakot iPTH. Ja slimniekiem, ko ārstē ar Parareg, PTH līmenis samazinās zem ieteiktā mērķa diapazona, Parareg un/vai D vitamīna sterolu deva jāsamazina vai terapija jāpārtrauc.

Testosterona līmenis

Testosterona līmenis slimniekiem ar nieru slimības beigu stadiju bieži ir pazemināts. Klīniskā pētījumā ar nieru slimības beigu stadijas slimniekiem, kam ir dialīzes, brīvā testosterona līmenis pēc 6 mēnešu ārstēšanas samazinājās vidēji par 31,3% ar Parareg ārstētiem pacientiem, un par 16,3% placebo saņemušo grupā. Pētījuma atklātajā pagarinātajā fāzē ar Parareg ārstētiem pacientiem netika novērota brīvā un kopējā testosterona koncentrācijas turpmāka samazināšanās 3 gadu laikā. Šīs seruma testosterona daudzuma samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Aknu mazspēja

Slimniekiem ar mēreni vai stipri samazinātu aknu funkciju (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) cinakalceta līmenis plazmā var būt augstāks 2-4 reizes, tāpēc terapijas laikā ar Parareg ārstam rūpīgi jānovēro pacients (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Mijiedarbība

Jāievēro piesardzība, ja Parareg lieto vienlaikus ar CYP3A4 un/vai CYP1A2 stipriem inhibitoriem vai induktoriem. Var būt nepieciešams piemērot Parareg devu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Jāievēro piesardzība, ja Parareg lieto vienlaikus ar zālēm, kuru deva ir individuāli piemērota, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss un kas tiek metabolizētas galvenokārt ar CYP2D6. Var būt nepieciešams piemērot vienlaikus lietoto zāļu devu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Cinakalceta līmenis plazmā var būt zemāks smēķētājiem sakarā ar CYP1A2 mediētā metabolisma indukciju. Var būt nepieciešams piemērot devu, ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēt terapijas ar cinakalcetu laikā (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz cinakalcetu

Cinakalcetu metabolizē daļēji CYP3A4. Ketokonazola, kas ir stiprs CYP3A4 inhibitors, vienlaikus lietošana pa 200 mg divreiz dienā paaugstināja cinakalceta līmeni apmēram 2 reizes. Var būt nepieciešams piemērot Parareg devu, ja pacients, kurš saņem Parareg, uzsāk vai pārtrauc lietot stipru šī enzīma inhibitoru (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, telitromicīnu, vorikonazolu, ritonavīru, vai induktoru (piemēram, rifampicīnu) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dati *in vitro* norāda, ka cinakalcets daļēji tiek metabolizēts ar CYP1A2. Smēķēšana inducē CYP1A2; cinakalceta klīrenss smēķētājiem bija par 36-38% augstāks nekā nesmēķētājiem. Nav zināma CYP1A2 stipru inhibitoru (piemēram, fluvoksamīns, ciprofloksacīns) ietekme uz cinakalceta līmeni plazmā. Var būt nepieciešams piemērot devu, ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēt terapijas ar cinakalcetu laikā, vai arī uzsāk vai pārtrauc vienlaiku terapiju ar stipru CYP1A2 inhibitoru.

Kalcija karbonāts: kalcija karbonāta vienlaikus lietošana (vienreizēja 1500 mg deva) nemainīja cinakalceta farmakokinētiku.

Sevelamērs: sevelamēra vienlaikus lietošana (2400 mg trīsreiz dienā) neietekmēja cinakalceta farmakokinētiku.

Pantoprazols: pantoprazola vienlaikus lietošana (80 mg vienu reizi dienā) nemainīja cinakalceta farmakokinētiku.

Cinakalceta ietekme uz citām zālēm

Zāles, ko metabolizē P450 2D6 enzīms (CYP2D6): cinakalcets ir stiprs CYP2D6 inhibitors. Var būt nepieciešams piemērot vienlaikus lietojamo zāļu devu, ja Parareg ordinē ar zālēm, kuru deva ir individuāli piemērota, kurām ir šaurā terapeitiskās darbības indekss un kas tiek metabolizētas galvenokārt ar CYP2D6 (piemēram, flekainīds, propafenons, metoprolols sirds mazspējas ārstēšanai, dezipramīns, nortriptilīns, klonidīns) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dezipramīns: lietojot 90 mg cinakalceta vienreiz dienā vienlaikus ar 50 mg dezipramīna, tricikliskā antidepresanta, kas metabolizējas galvenokārt CYP2D6 ietekmē, ievērojami palielinājās dezipramīna ekspozīcija: 3,6 reizes (90 % CI 3.0, 4.4) cilvēkiem ar intensīvu CYP2D6 metabolismu.

Varfarīns: cinakalceta atkārtotas devas neietekmēja varfarīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku (nosakot protrombīna laiku un asinsreces VII faktoru).

Tas, ka cinakalcets neietekmē R- un S-varfarīna farmakokinētiku un nenotiek autoindukcija pēc atkārtotām devām, norāda, ka cinakalcets nav CYP3A4, CYP1A2 vai CYP2C9 induktors cilvēkiem.

Midazolāms: Cinekalceta (90 mg) lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 un CYP3A5 substrātu midazolāmu (2 mg) iekšķīgai lietošanai neietekmēja midazolāma farmakokinētiku. Šie dati norāda, ka cinakalcets nevarētu ietekmēt farmakokinētiku tajās zāļu grupās, kas tiek metabolizētas ar CYP3A4 un CYP3A5, tādas kā noteikti imūnsupresanti, ieskaitot ciklosporīnu un takrolīmu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav klīnisku datu par cinakalceta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Nav novērota embriionālā/augļa toksicitāte pētījumos ar grūsnām žurkām un trušiem, izņemot augļu ķermeņa masas samazināšanos

žurkām pēc mātei toksiskām devām (skatīt apakšpunktu 5.3). Parareg var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja potenciālais ieguvums attaisno varbūtējo risku auglim.

Nav zināms, vai cinakalcets izdalās ar mātes pienu. Cinakalcets izdalās žurku pienā, un ir liels piens/plazma koeficients. Pēc rūpīgas ieguvuma/riska novērtēšanas jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai ārstēšanu ar Parareg.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Sekundārs hiperparatireoidisms

Kontrolētu pētījumu dati ir par 656 pacientiem, kas saņēma Parareg, un 470 pacientiem, kas saņēma placebo, līdz 6 mēnešus ilgu laiku. Visbiežāk ir ziņots par sliktu dūšu, kas bija 31% ar Parareg ārstēto un 19% placebo grupā un vemšanu, kas bija 27% ar Parareg ārstēto un 15% placebo grupā. Slikta dūša un vemšana bija viegla vai mērena smaguma un pārejoša lielākai daļai pacientu. Blakusparādību dēļ terapiju pārtraukt nācās galvenokārt sakarā ar sliktu dūšu (1% placebo; 5% cinakalcetam) un vemšanu (< 1% placebo; 4% cinakalcetam).

Nevēlamas blakusparādības, ko definēja kā nevēlamus notikumus vismaz varbūtēji saistītus ar cinakalceta lietošanu, pamatojoties uz pierādījumu vislielāko cēloņakarības vērtējumu un par kuriem tika ziņots biežāk nekā pēc placebo dubultaklās metodes klīniskā pētījumā, ir sekojoši (lietota vispārpieņemtā vienošanās: ļoti bieži > 1/10; bieži > 1/100, < 1/10; retāk > 1/1000, < 1/100; reti > 1/10000, < 1/1000; ļoti reti < 1/10000).

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: anoreksija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, parestēzijas

Retāk: krampji

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana

Retāk: dispepsija, caureja

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija

Izmeklējumi

Bieži: hipokalcēmija (skatīt apakšpunktu 4.4), samazināts testosterona līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4)

Epitēlijķermenīšu karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Šajās slimnieku populācijās Parareg drošības profils parasti ir tāds pats kā hroniskas nieru slimības pacientiem. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības šajās populācijās bija slikta dūša un vemšana.

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas drošības uzraudzības laikā ziņots par atsevišķiem idiosinkrātiskiem hipotensijas un/vai sirds mazspējas progresēšanas gadījumiem pacientiem ar pavājinātu sirds funkciju, kuri tika ārstēti ar cinakalcetu.

4.9 Pārdozēšana

Pacientiem ar dialīzēm drošas bija devas, titrējot līdz 300 mg vienreiz dienā.

Parareg pārdozēšana var radīt hipokalcēmiju. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē, vai nav hipokalcēmijas pazīmes un simptomi, un jānodrošina simptomātiska un balstterapija. Tā kā cinakalcets tiek lielā mērā saistīts ar proteīnu, hemodialīze nav efektīva pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: anti-paratireoīdie līdzekļi, ATK kods: H05BX01

Darbības mehānisms

Kalcija jutīgie receptori epitēlijķermenīšu galveno šūnu virsmā ir svarīgākais PTH sekrēcijas regulētājs. Cinakalcets ir kalcimimētisks līdzeklis, kas tieši pazemina PTH līmeni, paaugstinot kalcija jutīgo receptoru jutību pret ekstracelulāro kalciju. Ar PTH samazināšanos ir saistīta vienlaikus arī seruma kalcija līmeņa samazināšanās.

PTH līmeņa samazināšanās korelē ar cinakalceta koncentrāciju. Drīz pēc devas PTH sāk samazināties un sasniedz viszemāko līmeni apmēram 2-6 stundās pēc devas, atbilstīgi cinakalceta C_{max} .

Pēc tam, tā kā cinakalceta līmenis sāk samazināties, PTH līmenis paaugstinās līdz 12 stundas pēc devas, un tad PTH supresija paliek apmēram konstanta līdz vienreiz dienā dozēšanas intervāla beigām. PTH līmeni Parareg klīniskos pētījumos mērtāja dozēšanas intervāla beigās.

Kad sasniegts līdzsvarā stāvoklis, kalcija koncentrācija serumā paliek konstanta visu dozēšanas intervālu.

Sekundārs hiperparatireoidisms

Tika veikti trīs 6 mēnešus ilgi dubultmaskēti, placebo kontrolēti klīniskie pētījumi ar nieru slimības beigstadijas pacientiem, kuriem bija dialīzes un nekontrolēts sekundārs HPT (n=1136).

Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi bija zīmīgi dialīzes pacientu populācijai ar sekundāru HPT. Vidējā sākumstāvokļa iPTH koncentrācija 3 pētījumos bija atbilstīgi 733 un 683 pg/ml (77,8 un 72,4 pmol/l) cinakalceta un placebo grupā. Pētījuma sākumā 66% pacientu saņēma D vitamīna sterolus un >90% fosfātu saistītājus. Tika novērota nozīmīga iPTH, seruma kalcija-fosfāta produkta ($Ca \times P$), kalcija un fosfāta samazināšanās ar cinakalcetu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar tiem, kas saņēma placebo un standartaprūpi, un rezultāti bija atbilstīgi visos trijos pētījumos. Katrā pētījumā vērtēšanas primāro kritēriju (pacientu īpatsvars ar iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) sasniedza 41%, 46%, un 35% pacientu, kas saņēma cinakalcetu, salīdzinot ar 4%, 7% un 6% pacientu, kas saņēma placebo. Aptuveni 60% ar cinakalcetu ārstēto pacientu panāca iPTH līmeņa pazemināšanos par $\geq 30\%$, un šis efekts sakrita ar sākumstāvokļa iPTH līmeņa spektru. $Ca \times P$, kalcija un fosfāta samazināšanās serumā atbilstoši bija vidēji par 14%, 7% un 8%.

iPTH un Ca x P samazināšanās saglabājās 12 mēnešu ārstēšanas laiku. Cinakalcets samazināja iPTH, Ca x P, kalcija un fosfāta līmeni neatkarīgi no sākumstāvokļa iPTH vai Ca x P līmeņa, dialīzes modalitātes (peritoneālā dialīze vai hemodialīze), dialīzes ilguma un neatkarīgi no tā, vai tika lietoti D vitamīna steroli.

PTH samazināšanās bija saistīta ar nenozīmīgu kaulu metabolisma raksturlielumu samazināšanos (kaulu specifiskā sārmainā fosfatāze, N-telopeptīds, kaulu pildījums un kaulu fibroze). 6 un 12 mēnešu klīnisko pētījumu kopējie dati pēc *Kapšana-Meijera* kaulu lūzuma un paratireoīdektomijas metodes vērtējuma bija nozīmīgi zemāki cinakalceta grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu.

Klīniskie pētījumi ar hroniskas nieru slimības slimniekiem ar sekundāru HPT bez dialīzēm norāda, ka cinakalcets samazināja PTH līmeni līdzīgā mērā kā pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju ar sekundāru HPT, kam bija dialīzes. Tomēr efektivitātes, drošības, optimālu devu un terapijas mērķi nav noskaidroti nieru mazspējas predialīzes slimniekiem. Šie pētījumi uzrādīja, ka hroniskas nieru slimības slimniekiem, kas nesaņem dialīzes, ir paaugstināts hipokalcēmijas risks, salīdzinot ar cinakalcetu ārstētiem nieru slimības beigu stadijas slimniekiem, kas saņem dialīzes; tas var būt saistīts ar zemāku kalcija līmeni sākotnēji un/vai reziduālas nieru funkcijas esamību.

Epitēliķķermenīšu karcinoma un primārs hiperparatireoidisms

Galvenajā pētījumā 46 pacienti (29 ar epitēliķķermenīšu karcinomu un 17 ar primāru HPT, kuriem neizdevās paratireoīdektomija vai tā bija kontrindicēta), saņēma cinakalcetu līdz 3 gadiem ilgi (vidēji 328 dienas slimniekiem ar epitēliķķermenīšu karcinomu un vidēji 347 dienas pacientiem ar primāru HPT). Cinakalcetu ordinēja devu robežās no 30 mg divreiz dienā līdz 90 mg četrreiz dienā. Galvenais vērtēšanas kritērijs pētījuma noslēgumā bija seruma kalcija samazināšanās ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Slimniekiem ar epitēliķķermenīšu karcinomu vidēji kalcija līmenis serumā samazinājās no 14,1 mg/dl līdz 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l līdz 3,1 mmol/l), kamēr pacientiem ar primāru HPT kalcija līmenis serumā samazinājās no 12,7 mg/dl līdz 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l līdz 2,6 mmol/l). Astoņpadsmit no 29 slimniekiem (62%) ar epitēliķķermenīšu karcinomu un 15 no 17 pacientiem (88%) ar primāru HPT sasniedza seruma kalcija samazināšanos ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Parareg lietojot iekšķīgi, cinakalceta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2-6 stundās.

Balstoties uz salīdzinošu pētījumu rezultātiem, cinakalceta absolūtā biopieejamība tukšā dūšā tiek vērtēta apmēram 20-25%. Parareg lietojot ar ēdienu, cinakalceta biopieejamība palielinās apmēram par 50 – 80%. Cinakalceta koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav atkarīga no tauku daudzuma ēdienā.

Pēc absorpcijas cinakalceta koncentrācija samazinās divfāziski, ar sākotnējo eliminācijas pusperiodu aptuveni 6 stundas un terminālo eliminācijas pusperiodu 30-40 stundas. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija iestājas 7 dienās, kumulācija ir minimāla. Cinakalceta AUC and C_{max} palielinās gandrīz lineāri dienas devas 30 - 180 mg diapazonā. Ja deva lielāka par 200 mg, absorbcija piesātinās, iespējams, sakarā ar nelielo uzsūkšanos. Cinakalceta farmakokinētika nemainās laikā. Izplatīšanās tilpums ir liels, (aptuveni 1000 litri), kas liecina par ekstensīvu sadalījumu. Cinakalcets aptuveni 97% apmērā saistās ar plazmas proteīniem un sarkanās asins šūnās nonāk minimāli.

Cinakalcetu metabolizē vairāki enzīmi, galvenokārt CYP3A4 un CYP1A2 (CYP1A2 nozīme metabolismā nav raksturota klīniski). Galvenie cirkulējošie metabolīti nav aktīvi.

Balstoties uz *in vitro* datiem, cinakalcets ir stiprs CYP2D6 inhibitors, bet tas nav citu CYP enzīmu inhibitors klīniskās koncentrācijās, tostarp CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4, vai arī CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 inducētājs.

Pēc 75 mg radioiezīmētas devas veseliem brīvprātīgiem, cinakalcets strauji un ekstensīvi tiek metabolizēts oksidatīvi, ar sekojošu konjugāciju. Radioaktivitātes izdalīšanas galvenais ceļš bija renāla ekskrecija ar metabolītiem. Aptuveni 80% tika atgriezti urīnā un 15% izkārnījumos.

Vecāka gadagājuma cilvēkiem: nav no vecuma atkarīgas klīniski nozīmīgas atšķirības cinakalceta farmakokinētikā.

Nieru mazspēja: cinakalceta farmakokinētikas profils slimniekiem ar vieglu, mērenu vai smagu nieru mazspēju, kā arī ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi ir līdzīgs veseliem brīvprātīgiem.

Aknu mazspēja: viegli aknu funkcijas traucējumi sevišķi neietekmēja cinakalceta farmakokinētiku. Salīdzinot ar indivīdiem, kam aknu funkcija normāla, cinakalceta vidējais AUC bija divreiz lielāks slimniekiem ar mērenu aknu darbības pavājināšanos un četrreiz augstāks, ja aknu darbība bija stipri pavājināta. Cinakalceta eliminācijas pusperiods pagarinās par 33% slimniekiem ar mērenu aknu darbības pavājināšanos un par 70%, ja aknu darbība ir stipri pavājināta. Aknu funkcijas pavājināšanās neietekmē saistību ar proteīniem. Tā kā devas tiek titrētas katram individuāli, balstoties uz drošības un efektivitātes parametriem, nav nepieciešama papildus devas piemērošana slimniekiem ar aknu funkcijas pavājināšanos (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Dzimums: cinakalceta klīrenss var būt zemāks sievietēm nekā vīriešiem. Tā kā devas tiek titrētas katram individuāli, nav nepieciešama papildus devas piemērošana atkarā no dzimuma.

Bērniem un pusaudžiem: cinakalceta farmakokinētika nav pētīta slimniekiem līdz 18 g.v.

Smēķēšana: cinakalceta klīrenss smēķētājiem ir augstāks nekā nesmēķētājiem, iespējams, ka tas ir sakarā ar CYP1A2 mediētā metabolisma indukciju. Ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēšanu, cinakalceta līmenis plazmā var mainīties, un var būt nepieciešams pielāgot devu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Cinakalcets nebija teratogēns trušiem devās, kas bija 0,4 (rēķinot pēc AUC) no maksimālās devas cilvēkam sekundāra HPT ārstēšanai (180 mg dienā). Deva, kas 4,4 reizes (rēķinot pēc AUC) pārsniedza maksimālo cilvēkam rekomendēto devu sekundāra HPT ārstēšanai, nebija teratogēniska žurkām. Deva, kas 4 reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam rekomendēto dienas devu 180 mg, neietekmēja mātišu un tēviņu ferilitāti (drošības intervāls nelielai pacientu daļai, kas saņēma maksimālo klīnisko dienas devu 360 mg, varētu būt apmēram puse no iepriekš minētās). Pēc augstākās devas grūsnām žurkām novēroja nelielu ķermeņa masas un barības patēriņa samazināšanos. Augļu svars bija samazināts žurkām pēc devām, ja mātītēm bija smaga hipokalcēmija. Noskaidrots, ka cinakalcets šķērso placentu trušiem.

Cinakalcetam neatklāja genotoksicitāti vai kancerogenitāti. Drošības intervāls toksikoloģiskos pētījumos bija mazs sakarā ar ierobežotām devām dēļ hipokalcēmijas eksperimentālos modeļos ar dzīvniekiem. Kataraktas un lēcu necaurīdība tika novērotas atkārtotas devas toksikoloģijas un kancerogenitātes pētījumos ar graužējiem, bet netika novērotas pētījumos ar suņiem un pērtiķiem vai arī cilvēka pētījumos, kuros tika novēroti kataraktas veidojumi. Ir zināms, ka katarakta parādās graužējiem hipokalcēmijas rezultātā.

Pētījumos *in vitro* konstatētās IC₅₀ serotonīna transporta un K_{ATP} kanālu vērtības bija attiecīgi 7 un 12 reizes lielākas nekā EC₅₀ kalcija jutīgajiem receptoriem, kas tika iegūtas tajos pašos eksperimentālajos apstākļos. Klīniskā nozīmība nav zināma, tomēr nevar pilnībā izslēgt cinakalceta spēju iedarboties uz šiem sekundārajiem mērķa kanāliem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Preželatinizēta kukurūzas ciete
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons
Krospovidons
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Karnauba vasks
Opadri II zaļais: (Laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), glicerīna triacetāts, FD&C zilais (E132), dzelzs oksīds dzeltenais (E172))
Opadri gaišais: (Hipromeloze, makrogols)
Opakods melnais, drukas tinte: (šellaka glazūra (šellaka), dzelzs melnais oksīds (E172))

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Blisteros: 4 gadi.
Pudelē: 4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami speciāli uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aklara/PVH/PVAc/Alumīnija blisterā 14 tabletes. Kartona iepakojumā 1 blisteris (14 tabletes), 2 blisteri (28 tabletes), 6 blisteri (84 tabletes).

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar desikantu kārbā un poliestera gredzenu, ar polipropilēna vāciņu, ko nevar atvērt bērni, ar indukcijas aizslēgu, iepakots kartona kārbā. Katrā pudelē ir 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/009-011

EU/1/04/293/012

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2004. gada 22. oktobris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Pirms produkta nokļūšanas tirgū un tik ilgi, kamēr produkts tiek tirgots, reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina farmakovigilances sistēma un tās darbība, kā tas aprakstīts reģistrācijas apliecības iegūšanai iesniegtās dokumentācijas 1.8.1. moduļa 3 versijā.

Riskvadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un citas farmakovigilances aktivitātes, kas detalizēti aprakstītas farmakovigilances plānā un iekļautas apstiprinātā riskvadības plānā (*Risk Management Plan – RMP*) 2007. gada 9. novembra versijā reģistrācijas apliecības iegūšanai iesniegtās dokumentācijas 1.8.2. modulī, un, saskaņojot ar CHMP, turpmāk atjaunot RMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīniju par cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības plānu, atjaunotais RMP jāiesniedz kopā ar nākamā periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PSUR).

Pie tam, atjaunotais RMP jāiesniedz:

- Ja ir saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības raksturojumu, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas aktivitātes
- 90 dienu laikā pēc būtiskas (farmakovigilances vai riska mazināšanas) informācijas iegūšanas pēc EMEA pieprasījuma

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Medicinal product no longer authorised

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Medicinal product no longer authorised

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA IEPAKOJUMS TABLEŠU BLISTERIEM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parareg 30 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 30 mg cinacalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
84 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITU ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/001-003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parareg 30 mg tabletes
Cinacalcet

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP.:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Medicinal product no longer authorised

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parareg 30 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 30 mg cinacalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA IEPAKOJUMS PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parareg 30 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 30 mg cinacalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA IEPAKOJUMS TABLEŠU BLISTERIEM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parareg 60 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 60 mg cinacalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
84 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITS ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/005-007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parareg 60 mg tabletes
Cinacalcet

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP.:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Medicinal product no longer authorised

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parareg 60 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 60 mg cinacalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA IEPAKOJUMS PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parareg 60 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 60 mg cinacalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA IEPAKOJUMS TABLEŠU BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parareg 90 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 90 mg cinakalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
84 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITU ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/009-011

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parareg 90 mg tabletes
Cinacalcet

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP.:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Medicinal product no longer authorised

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parareg 90 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 90 mg cinacalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA IEPAKOJUMS PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parareg 90 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 90 mg cinacalceta (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Laktozes monohidrāts

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/04/293/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Medicinal product no longer authorised

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Parareg 30 mg apvalkotās tabletes
Parareg 60 mg apvalkotās tabletes
Parareg 90 mg apvalkotās tabletes
Cinacalcet

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem.

Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Parareg un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Parareg lietošanas
3. Kā lietot Parareg
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Parareg
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR PARAREG UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Parareg darbojas regulējot paratireoīda hormona (PTH), kalcija un fosfora līmeņus Jūsu organismā. To lieto dziedzeru, ko sauc par epitēliķķermenīšiem (parathyroid glands –*angl.*), traucējumu ārstēšanai. Tie ir četri mazi dziedzeri kaklā, kuri no vairogdziedzera un izstrādā paratireoīdo hormonu (PTH).

Parareg tiek lietots, lai:

- ārstētu sekundāro hiperparatireoidismu slimniekiem ar nieru slimību, kuri saņem hemodialīzi;
- samazinātu augsto kalcija līmeni asinīs (hiperkalcēmija) slimniekiem ar epitēliķķermenīšu vēzi;
- samazinātu augsto kalcija līmeni asinīs (hiperkalcēmija) slimniekiem ar primāru hiperparatireoidismu, kuriem joprojām saglabājas augsts kalcija līmenis pēc epitēliķķermenīšu izņemšanas vai gadījumā kad to izņemšana nav iespējama.

Primāra vai sekundāra hiperparatireoidisma gadījumā epitēliķķermenīši izdala pārāk daudz PTH. Tas var izraisīt kalcija zudumu kaulos, kā rezultātā var rasties sāpes kaulos un lūzumi, asinsvadu un sirds problēmas, nierakmeņi, garīga saslimšana un koma.

2. PIRMS PARAREG LIETOŠANAS

Nelietojiet Parareg šādos gadījumos

- **NELIETOJIET** Parareg, ja Jums ir **alerģija** (paaugstināta jutība) pret cinacalcetu vai kādu citu Parareg sastāvdaļu.

Īpaša piesardzība, lietojot Parareg, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Jūs sākat lietot Parareg informējiet ārstu, ja Jums ir vai jebkad ir bijuši:

- **krampji** (lēkmes vai konvulsijas). Krampju risks ir lielāks ja tādas lēkmes Jums ir bijušas jau agrāk;
- **aknu darbības traucējumi**

Parareg lietošanas laikā Jums jāinformē ārsts:

- ja jūs sākat vai pārtraucat smēķēšanu, jo tas var ietekmēt Parareg iedarbību.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Pasakiet savam ārstam, ja jūs lietojat šādas zāles:

Tās var ietekmēt Parareg iedarbību:

- zāles, ko lieto **ādas un sēnīšu infekciju** ārstēšanā (ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu);
- antibiotikas, kuras lieto **bakteriālu infekciju** ārstēšanā (telitromicīnu, rifampicīnu);
- zāles, ko lieto **HIV infekcijas un AIDS** ārstēšanā (ritonavīru).

Parareg var ietekmēt sekojošu zāļu iedarbību:

- zāles, kuras lieto **depresijas** ārstēšanai (amitriptilīnu, dezipramīnu, nortriptilīnu, klomipramīnu un fluvoksamīnu);
- zāles, kuras lieto **sirds ritma traucējumu** ārstēšanai (lekainīdu un propafenonu);
- zāles, kuras lieto **paaugstināta asinsspiediena** ārstēšanai (metoprolols, to lietojot sirds mazspējas ārstēšanai);
- antibiotikas, kuras lieto **bakteriālu infekciju** ārstēšanā (ciprofloksacīnu).

Parareg lietošana kopā ar uzturu

Parareg jālieto kopā ar ēdienu vai tūlīt pēc ēšanas.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Vienmēr informējiet ārstu, ja ir iestājusies grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Parareg nav pārbaudīts grūtniecēm. Grūtniecības gadījumā ārsts var izmainīt ārstēšanu, jo Parareg var kaitēt auglim.

Nav zināms, vai Parareg izdalās ar mātes pienu. Ārsts pārrunās ar Jums vai Jums vajadzētu pārtraukt bērna zīdīšanu vai ārstēšanu ar Parareg.

Pirms alkohola zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Parareg nevajadzētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr iesaka nogaidīt, lai konstatētu kā Jūs jūtaties pēc Parareg lietošanas un pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

Ja Jums ir kāda cukura nepanesība

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojiet šīs zāles konsultējieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT PARAREG

Parareg nedrīkst lietot bērni līdz 18 gadu vecumam.

Vienmēr lietojiet Parareg tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Ja neesat pārliecināts, prasiet padomu ārstam vai farmaceitam. Ārsts Jums pateiks, cik daudz Parareg Jums jālieto.

Parareg lieto iekšķīgi, ar ēdienu vai tūlīt pēc ēšanas. Tabletes jāiedzer veselas, tās nedrīkst dalīt.

Ārstēšanas laikā ārsts veiks regulāras asinsanalīzes, lai kontrolētu Jūsu slimības gaitu, un, ja nepieciešams, koriģēs Jūsu devu.

Ja Jums ārstē sekundāro hiperparatireoidismu

Parareg parastā sākumdeva ir 30 mg (viena tablete) vienreiz dienā.

Ja Jums ārstē epitēlijkermenīšu vēzi vai primāro hiperparatireoidismu

Parareg parastā sākumdeva ir 30 mg (viena tablete) divreiz dienā.

Ja esat lietojis Parareg vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz Parareg tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Parareg

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja nejauši izlaižat Parareg devu, lietojiet nākamo devu kā parasti.

Ja jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Parareg var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas blakusparādības (novērotas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem, kas lieto Parareg):

- slikta dūša un vemšana, tās parasti ir samērā vieglas un nav ilgstošas.

Biežas blakusparādības (novērotas vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem, kas lieto Parareg):

- reibonis,
- nogurums vai durstīšanas sajūta (parestēzijas),
- nekontrolējams apetītes zudums (anoreksija),
- sāpes muskuļos (mialģija),
- nespēks (astēnija),
- izsitumi,
- testosterona līmeņa pazemināšanās.

Retākas blakusparādības (novērotas vairāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem, kas lieto Parareg):

- krampji,
- gremošanas traucējumi (dispepsija),
- caureja,
- alerģiskas reakcijas (paaugstinātu jutība).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai **kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi**, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Ja jums parādās notirpums vai durstīšanas sajūta ap muti, muskuļu sāpes vai kolikas un krampji, **nekavējoties informējiet par to ārstu**. Tās var būt pazīmes samazinātam kalcija daudzumam asinīs (hipokalcēmija).

Pēc Parareg lietošanas ļoti mazam skaitam sirds mazspējas slimnieku pasliktinājās viņu stāvoklis. Zems asinsspiediens (hipotensija) arī tika novērots ļoti mazam skaitam šo pacientu. Tā kā tika novēroti tikai daži gadījumi, nav zināms, vai tie ir vai nav saistīti ar Parareg.

5. KĀ UZGLABĀT PARAREG

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nav nepieciešami īpaši apstākļi šo zāļu uzglabāšanai.

Nelietot Parareg pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

(vai)

Nelietot Parareg pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceutam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Parareg satur

Aktīvā viela ir cinakalcets. Katra apvalkotā tablete satur 30 mg, 60 mg vai 90 mg cinakalceta (kā hidrochlorīdu).

Citas sastāvdaļas ir:

- Preželatinizēta kukurūzas ciete
- Mikrokristāliskā celuloze
- Povidons
- Krospovidons
- Magnija stearāts
- Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds.

Tabletes apvalku veido:

Karnauba vasks

- Opadri zaļais (kas satur laktozes monohidrātu, hipromelozi, titāna dioksīdu (E171), glicerīna triacetātu, FD&C zilo (E132), dzelzs oksīdu dzelteno (E172))
- Opadri gaišais (kas satur hipromelozi, makrogolu)

Drukas tinte satur šellaka glazūru (šellaku), dzelzs melno oksīdu (E172).

Parareg ārējais izskats un iepakojums

Parareg ir gaišzaļas apvalkotas tabletes. Tām ir ovāla forma un marķējums “AMGEN” vienā pusē un “30”, “60” vai “90” otrā pusē.

Parareg ir pieejams blisteriepakojumos 30 mg, 60 mg un 90 mg apvalkotās tabletēs. Katrs blisteriepakojums satur 14, 28, 84 tabletes kartona kārbā.

(vai)

Parareg ir pieejams kā apvalkotās tabletes pa 30 mg, 60 mg vai 90 mg, tās ir pudelē, kura iepakota kartona kārbā. Katrā iepakojumā ir 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Ražotājs:

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised