

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Medicinal product no longer authorised

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 30 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 30 mg cinacalcet (bhala hydrochloride).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

30 mg: Pilloli miksija b'rita, ħodor ċari, ovali mmarkati b' "AMGEN" fuq naħa u "30" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' iperparatiroidiżmu sekondarju (HPT) f'pazjenti b'mard renali ta' l-aħħar stadju (ESRD) fuq terapija ta' manutenzjoni b'dijalisi.

Parareg jista' jintuża bhala parti minn kors terapewtiku li jinkludi binders ta' fosfati u/jew sterols ta' Vitamina D, kif xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Tnaqqis ta' iperkalċimja f'pazjenti b':

- karċinoma fil-paratiroidje.
- HPT primarja fejn paratiroidjektomija għandha tkun indikata fuq il-bażi tal-livelli tal-kalċju fis-serum (kif definit mil-linji gwida ta' kura rilevanti), iżda fejn paratiroidjektomija mhix klinikament xierqa jew kontra-indikata.

4.2 Pożoloġija u metodi ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali. Huwa rakkomandat li Parareg jittiehed ma' l-ikel jew ftit wara ikla, minhabba li studji wrew li l-biodisponibilità ta' cinacalcet tiżdied meta jittiehed ma' l-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jittiehdu shah u m'għandhomx jinqasmu.

Indeboliment epatiku

Mhux necessarju tibdil fid-doża tal-bidu. Parareg għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b' indboliment epatiku minn moderat għal sever u l-kura għandha tiġi sorveljata mill-qrib waqt it-titrazzjoni tad-doża u waqt kura kontinwa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Iperparatiroidiżmu sekondarju u Iperparatiroidiżmu Primarju

Adulti u anzjani (> 65 sena)

Id-doża rakkomandata tal-bidu għall-adulti hija ta' 30 mg darba kuljum. Parareg għandu jiġi titrat kull ġimgħatejn sa 4 ġimgħat sa doża massima ta' 180 mg darba kuljum biex tintlaħaq il-mira tal-ormon tal-paratiroidje (PTH) f'pazjenti bid-dijalisi li hija bejn 150-300 pg/ml (15.9-31.8 pmol/l) f'analizi ta' PTH intatt (iPTH). Il-livelli ta' PTH għandhom jitkejju ta' l-inqas 12-il siegħa wara li ngħatat Parareg. Għandha ssir referenza għal-linji gwida ta' kura kurrenti.

PTH għandu jitkejjel minn ġimgha sa 4 ġimghat wara l-bidu tal-kura jew aġġustament fid-doża ta' Parareg. PTH għandu jitkejjel bejn wiehied u iehor kull xahar sa 3 xhur waqt il-manutenzjoni. Il-PTH intatt (iPTH) jew PTH bio-intatt (biPTH) jistgħu jintużaw biex jitkejjlu l-livelli ta' PTH; kura b'Parareg ma tibdilx ir-relazzjoni bejn iPTH u biPTH.

Informazzjoni dwar il-profil farmakokinetiku/farmakodinamiku (PK/PD) ta' cinacalcet tingħata f'sezzjoni 5.1

Waqt it-titrazzjoni tad-doża, l-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom jiġu sorveljati ta' spiss, u wara ġimgha mill-bidu tal-kura jew minn mindu jkun sar aġġustament fid-doża ta' Parareg. Ladarba id-doża ta' manutenzjoni tkun giet stabbilita, il-kalċju fis-serum għandu jitkejjel bejn wiehied u iehor kull xahar. Jekk il-livelli ta' kalċju fis-serum jonqsu taht il-livelli normali, għandhom jittiehdu passi xierqa (ara sezzjoni 4.4). Terapija fl-istess hin b'binders tal-fosfat u/jew sterols ta' Vitamina D għandhom jiġu aġġustati kif xieraq.

Tfal u adolexxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'pazjenti taht l-età ta' 18-il sena.

Karċinoma tal-Paratirojde u Iperparatirojdiżmu Primariju

Adulti u anzjani (>65 sena)

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Parareg għall-adulti hija ta' 30 mg darbtejn kuljum. Id-dożaġġ ta' Parareg għandu jiġi ttitrat kull ġimghatejn sa 4 ġimghat permezz ta' doži sekwenzjali ta' 30 mg darbtejn kuljum, 60 mg darbtejn kuljum, 90 mg darbtejn kuljum, u 90 mg tlieta jew erba' darbiet kuljum, kif neċessarju biex titnaqqas il-konċentrazzjoni ta' kalċju fis-serum sa jew inqas mil-limitu ta' fuq tan-normal. Id-doża massima użata fil-provi klinici kienet ta' 90 mg erba' darbiet kuljum.

Il-kalċju fis-serum għandu jitkejjel wara ġimgha mill-bidu jew minn mindu jkun sar aġġustament fid-doża ta' Parareg. Ladarba jiġu stabbiliti l-livelli tad-doża ta' manutenzjoni, l-kalċju fis-serum għandu jitkejjel kull xaharejn sa 3 xhur. Wara titrazzjoni sad-doża massima ta' Parareg, il-kalċju fis-serum għandu jiġi sorveljat perjodikament jekk ma jinżamx tnaqqis klinikment rilevanti tal-kalċju fis-serum, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif għal kollox tat-terapija b'Parareg (ara sezzjoni 5.1).

Tfal u adolexxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'pazjenti taht l-età ta' 18-il sena.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċċessjonijiet

Fi tlett studji klinici f'pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliewi (CKD) fuq id-dijalisi, hamsa fil-mija tal-pazjenti kemm fil-grupp ta' Parareg kif ukoll fil-grupp tal-plaċebo rrappurtaw passat mediku ta' aċċessjonijiet fil-linja bażika. F'dawn l-istudji, aċċessjonijiet kienu osservati f'1.4% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u f'0.4% fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Filwaqt li l-baži tad-differenza rrappurtata fir-rata ta' aċċessjonijiet mhix ċara, l-limitu li tahtu ma ssehx aċċessjoni huwa mnaqqas minhabba tnaqqis sinifikanti tal-livelli tal-kalċju fis-serum.

Pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar

Fl-immonitorjar tas-sigurtà ta' wara t-tqeghid fuq is-suq, kazijiet izolati, idjosinkratiċi ta' pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar, ġew rappurtati f' pazjenti b' indeboliment fil-funzjoni tal-qalb, f'kazijiet fejn relazzjoni każwali ma' cinacalcet ma' setgħetx tiġi eskluża kompletament u li setgħet tiġi kkawżata minn tnaqqis fil-livelli tal-kalċju fis-serum. Tagħrif minn studji kliniċi wrew li kien hemm pressjoni baxxa f' 7% ta' pazjenti li ngħataw cinacalcet, fi 12% ta' pazjenti li ngħataw placebo, u insuffiċjenza tal-qalb seħħet f' 2% ta' pazjenti li ngħataw cinacalcet jew placebo.

Kalċju fis-Serum

Kura b'Parareg għandha tinbeda f'pazjenti b'kalċju fis-serum (ikkoreġut għall-albumina) taht il-limitu l-aktar baxx tal-firxa normali. Minhabba li cinacalcet ibaxxi l-kalċju fis-serum, il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' ipokalcimja (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti b'CKD li jkunu qed jirċievu d-dijalisi li ngħataw Parareg, 4% tal-valuri tal-kalċju fis-serum, kienu inqas minn 7.5 mg/dl (1.875 mmol/l). F'każ ta' ipokalcimja, binders tal-fosfat li fihom il-kalċju, sterols ta' Vitamina D u/jew aġġustament tal-konċentrazzjonijiet tal-kalċju fil-fluwidu tad-dijalisi jistgħu jintużaw biex jgħollu l-livelli tal-kalċju fis-serum. Jekk l-ipokalcimja tippersisti, naqqas id-doża jew waqqaf l-għotja ta' Parareg. Manifestazzjonijiet potenzjali ta' ipokalcimja jistgħu jinkludu paresteziji, mijaġġi, bugħawwiġ, tetanu u konvulzjonijiet.

Cinacalcet mhux indikat għal CKD f' pazjenti li mhux qed jirċievu d-dijalisi. Studji investigattivi wrew li pazjenti b' CKD li mhux qed jirċievu d-dijalisi li ngħataw cinacalcet għandhom riskju ogħla għal ipokalcimja (livelli ta' kalċju fis-serum < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]) meta mqabbla ma' pazjenti b' CKD li qed jirċievu d-dijalisi u li ngħataw cinacalcet. Dan jista' jkun minhabba livelli ta' kalċju fil-linja bażi aktar baxxi u/jew il-preżenza ta' fdal ta' funzjoni tal-kliwi.

Generali

Marda ta' l-għadam adinamika tista' tizviluppa jekk il-livelli ta' PTH jinżamm kronikament taht il-livell ta' madwar 1.5 drabi taht il-limitu ta' fuq tan-normal b'analizi għal iPTH. Jekk il-livelli ta' PTH jonqsu taht il-firxa mmirati rakkomandata f'pazjenti kkurati b'Parareg, id-doża ta' Parareg u/jew sterols ta' Vitamina D għandhom jiġu mnaqqsa jew it-terapija titwaqqaf għal kollox.

Livelli ta' Testosterone

Livelli ta' testosterone ta' spiss ikunu taht il-firxa normali f'pazjenti b'mard renali ta' l-aħħar stadju. Fi studju kliniku ta' pazjenti b'ESRD fuq id-dijalisi, il-livelli ta' testosterone hieles naqsu b'medjan ta' 31.3% fil-pazjenti kkurati b'Parareg u b'16.3% fil-pazjenti kkurati bil-placebo wara 6 xhur ta' kura. Estensjoni open-label ta' dan l-istudju ma wrietx aktar tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' testosterone hieles u fil-koncentrazzjoni tat-testosterone totali fuq perijodu ta' 3 snin f' pazjenti kkurati b' Parareg. Is-sinifikat kliniku ta' dan it-tnaqqis fit-testosterone fis-serum mhux magħruf.

Insuffiċjenza Epatika

Minhabba l-potenzjal ta' livelli ta' cinacalcet fil-plazma darbtejn sa 4 darbiet ogħla f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika minn moderata għal severa (klassifikazzjoni Child-Pugh), Parareg għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti u l-kura għandha tiġi sorveljata mill-vicin (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Interazzjonijiet

Għandha tintuża kawtela meta Parareg tingħata flimkien ma' inibituri jew indutturi qawwija ta' CYP3A4 u/jew ta' CYP1A2. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Parareg (ara sezzjoni 4.5).

Għandha tintuża kawtela meta Parareg tinghata ma' mediċini, titrati individwalment li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq u li huma metabolizzati pmarjament minn CYP2D6. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-mediċini li jinghataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5).

Il-livelli ta' cinacalcet fil-plażma jistgħu jkunu inqas f'min ipejje minhabba l-induzzjoni ta' metabolizmu medjat minn CYP1A2. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk il-pazjent jibda jew jieqaf ipejje waqt il-kura b'cinacalcet (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Effetti ta' mediċini oħra fuq cinacalcet

Cinacalcet huwa metabolizzat parzjalment mill-eżima CYP3A4. L-ghotja konkomitanti ta' 200 mg bid ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, wasslet għal żieda ta' madwar darbtejn fil-livell ta' cinacalcet. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Parareg jekk pazjent li qed jiehu Parareg jibda jew iwaqqaf terapija b'inibitur qawwi (e.ż. ketoconazole, itraconazole, telithromycin, voriconazole, ritonavir) jew induttur qawwi (eg rifampicin) ta' din l-eżima (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif *in vitro* jindika li cinacalcet huwa parzjalment metabolizzat minn CYP1A2. It-tipip jinduci CYP1A2; it-tnehhija ta' cinacalcet instabet li kienet 36-38% oghla f'min ipejje meta mqabbla ma' daww li ma jpejje. L-effett ta' inibituri ta' CYP1A2 (e.ż. fluvoxamin, ciprofloxacina) fuq il-livell ta' cinacalcet fil-plażma ma giex studjat. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk pazjent jibda jew jieqaf ipejje jew meta tinbeda jew titwaqqaf għal kollox kura fl-istess hin b'inibituri qawwi ta' CYP1A2.

Calcium carbonate: L-ghotja konkomitanti ta' calcium carbonate (doża waħda ta' 1500 mg) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Sevelamer: L-ghotja konkomitanti ta' sevelamer (2400 mg tid)) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Pantoprazole: L-ghotja konkomitanti ta' pantoprazole (80 mg od)) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Effetti ta' cinacalcet fuq mediċini oħra

Prodotti mediċinali metabolizzati mill-eżima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' mediċini titrati individwalment, li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq u li huma metabolizzati pmarjament minn CYP2D6 (e.ż., flecainide, propafenone, metoprolol mogħti f'kazijiet ta' insuffiċjenza tal-qalb, desipramine, nortriptyline, clomipramine) meta dawn jinghataw flimkien ma' Parareg (ara sezzjoni 4.4).

Desipramine: L-ghotja ta' 90 mg cinacalcet darba kuljum flimkien ma' 50 mg desipramine, antidepressanti triċikliċi metabolizzati pmarjament minn CYP2D6, żiedet b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' desipramine bi 3.6 darbiet (90 % CI 3.0, 4.4) f'metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6.

Warfarin: Doži mutlipli orali ta' cinacalcet ma affettwawx il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika (kif imkejla mill-hin prothrombin u l-fattur li jgħaqqad id-dem VII) ta' warfarin.

In-nuqqas ta' effett ta' cinacalcet fuq il-farmakokinetika ta' R- u S-warfarin u n-nuqqas ta' awto-induzzjoni wara dożagg multiplu f'pazjenti jindika li cinacalcet mhux induttur ta' CYP3A4, CYP1A2 jew CYP2C9 fil-bnedmin.

Midazolam: L-ghotja ta' cinacalcet (90 mg) flimkien ma' midazolam (2 mg) mogħti b'mod orali, substrat ta' CYP3A4 u CYP3A5, ma biddlitx il-farmakokinetika ta' midazolam. Dan it-tagħrif

jissuġġerixxi li cinacalcet ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' dawg il-klassijiet ta' mediċini li huma mmetabolizzati minn CYP3A4 u CYP3A5, bħal ċertu immunosoppressanti, inkluż cyclosporine u tacrolimus.

4.6 Tqala u Treddigh

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' cinacalcet waqt it-tqala. Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ta' hsara diretti fuq it-tqala, hlaq jew żvilupp wara t-twelid. Ma deher l-ebda tossiċitajiet fl-embriju/fetu fi studji li saru b'firien u f'niek tqal bl-eċċezzjoni ta' tnaqqis fil-piż tal-fetu b'dożi assoċjati ma' tossiċitajiet fl-omm (ara sezzjoni 5.3). Parareg għandu jintuża fit-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Mhux magħruf jekk cinacalcet jgħodgx fil-halib uman. Cinacalcet jgħodgx fil-halib ta' firien li jredgħu bi proporzjon ta' halib għall-plażma għoli. Wara valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju u r-riskju, għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx il-kura b' Parareg.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Iperparatiroidiżmu Sekondarju

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati jinkludi 656 pazjent li rċewew Parareg u 470 pazjent li rċewew placebo sa 6 xhur. L-aktar effetti mhux mixtieqa irrapportati b'mod komuni kienu tqalligh u rimettar, li deher f'31% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u f'10% tal-pazjent kkurati bil-placebo u f'27% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u fi 15% tal-pazjenti kkurati bil-placebo rispettivament. Fil-maġġoranza tal-pazjenti t-tqalligh u r-rimettar kienu b'lefel sa moderati fis-severità u temporanji fin-natura. Twaqqif għal kollox tat-terapija minhabba l-effetti mhux mixtieqa kien il-biċċa l-kbira minhabba t-tqalligh (1% placebo; 5% cinacalcet) u r-rimettar (< 1% placebo; 4% cinacalcet).

Reazzjonijiet avversi, definiti bħala episodji avversi ikkunsidrati bħala ta' l-inqas possibilmment attribwiti mal-kura b'cinacalcet ibbażati fuq valutazzjoni ta' l-aqwa evidenza ta' kawżalità u rrapportati aktar milli bil-placebo fl-istudji klinici double-blind huma mnizzla hawn taht skond il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna (>1/10); komuni (>1/100, <1/10); mhux komuni (>1/1,000, <1/100); rari (>1/10,000, <1/1,000); rari hafna (<1/10,000).

Disturbi fis-sistema imnuni

Mhux komuni: reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni: anoreksija

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, parasteżija

Mhux komuni: aċċessjonijiet

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: tqallih, rimettar

Mhux komuni: dispepsja, dijarea

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni: raxx

Disturbi muskolu-skeletrali, tal-connective tissue u tal-għadam

Komuni: mijalgja

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Komuni: astenja

Investigazzjonijiet

Komuni: ipokalcimja (ara sezzjoni 4.4), tnaqqis fil-livelli ta' testosterone (ara sezzjoni 4.4)

Karċinoma tal-Paratirojde u Iperparatirojdiżmu Primarju

Il-profil ta' sigurtà ta' Parareg f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti ġeneralment huwa konsistenti ma' dak li deher f'pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliwi. L-aktar ADRs frekwenti f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti kienu tqalligh u rimettar.

Esperjenza ta' wara t-tqeghid fuq is-sug

Kien hemm rapporti ta' każijiet iżolati, idjosinkratiċi ta' pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar, f' pazjenti b' indeboliment fil-funzjoni tal-qalb li ngħataw cinacalcet waqt l-immonitorjar tas-sigurtà ta' wara t-tqeghid fuq is-sug.

4.9 Doża eċċessiva

Doži titrati sa 300 mg darba kuljum ingħataw b'sigurtà lill-pazjenti li kienu fuq dijaliżi.

Doża eċċessiva ta' Parareg tista' twassal għal ipokalcimja. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għas-sinjali u s-sintomi ta' ipokalcimja, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. Minhabba li cinacalcet jintrabat b'mod qawwi mal-proteini, l-emodijaliżi mhix kura effettiva għal doża eċċessiva.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi anti-paratirojde, Kodiċi ATC: H05BX01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ir-riċettur li jhoss il-kalcju fuq il-wieċ taċ-ċellola maġġuri tal-glandola paratirojde huwa r-regolatur prinċipali tat-tnixxija ta' PTH. Cinacalcet huwa sustanza kalcjumimetika li jibaxxi direttament il-livelli ta' PTH billi jżid is-sensittività tar-riċettur li jhoss il-kalcju għall-kalcju extracellolari. It-tnaqqis ta' PTH huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-istess hin fil-livelli tal-kalcju fis-serum.

Tnaqqis fil-livelli ta' PTH jikkorrela mal-konċentrazzjoni ta' cinacalcet. Ftit wara d-dożaġġ, PTH jibda jonqos s-sinadur f'madwar sagħatejn sa 6 sigħat wara d-doża, li jikkorrespondi ma' C_{max} ta' cinacalcet. Minn hemm 'l quddiem, kif il-livelli ta' cinacalcet jibdeu jonqsu, il-livelli ta' PTH jiżdiedu sa 12-il sigħat wara d-doża, u wara s-soppressjoni ta' PTH tibqa bejn wieħed u ieħor kostanti sa l-aħħar tal-intervall ta' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli ta' PTH fil-provi kliniċi b'Parareg tkejjlu fl-aħħar ta' l-intervall tad-dożaġġ.

Wara li jintlaħaq stat stabbli, il-konċentrazzjonijiet tal-kalcju fis-serum jibqgħu kostanti tul l-intervall ta' dożaġġ.

Iperparatirojdiżmu Sekondarju

Twettqu tlett studji kliniċi ta' 6-xhur, double-blind u kkontrollati bil-placebo f'pazjenti b'ESRD b'HPT sekondarja mhux kontrollata, li kienu qed jirċievu d-dijaliżi (n=1136). Karatteristiċi demografici u tal-linja bażi kienu rappreżentattivi tal-popolazzjoni ta' pazjenti fuq dijaliżi b'HPT

sekondarja. Konċentrazzjonijiet medji tal-linja bażi ta' iPTH tul it-tlett studji kienu 733 u 683 pg/ml (77.8 u 72.4 pmol/l) għall-gruppi ta' cinacalcet u placebo, rispettivament. 66% tal-pazjenti kienu qed jirċievu sterols ta' vitamina D fil-bidu ta' l-istudju, u > 90 % kienu qed jirċievu binders tal-fosfat. Tnaqqis sinifikanti f'iPTH, fil-prodott ta' kalċju-fosforu fis-serum (Ca x P), fil-kalċju, u fil-fosforu kien osservat fil-pazjenti kkurati b'cinacalcet meta mqabbla mal-pazjenti kkurati bil-placebo li kienu qed jirċievu kura standard, u r-riżultati kienu konsistenti tul it-tlett studji. F'kull wiehed mill-istudji, il-mira primarja (proporzjon ta' pazjenti b'iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26.5 pmol/l)) intlaħqet minn 41%, 46%, u 35% tal-pazjenti li rċewew cinacalcet, meta mqabbla ma' 4%, 7%, u 6% tal-pazjenti li rċewew il-placebo. Madwar 60% tal-pazjenti kkurati b'cinacalcet laħqu tnaqqis ta' ≥ 30 % fil-livelli ta' iPTH, u dan l-effett kien konsistenti tul il-firxa tal-livelli ta' linja bażi ta' iPTH. It-tnaqqis medju ta' Ca x P, kalċju, u fosforu fis-serum kienu 14%, 7% u 8%, rispettivament.

Tnaqqis f'iPTH u f'Ca x P inżammu sa 12-il xahar ta' l-kura. Cinacalcet naqqas il-livelli ta' iPTH u ta' Ca x P, ta' kalċju u ta' fosforu indipendentament mill-livelli ta' linja bażi ta' iPTH jew livelli ta' Ca x P, modalità ta' dijalisi (PD kontra HD), tul tad-dijalisi, u jekk ingħatawx sterols ta' vitamina D.

Tnaqqis f'iPTH kien assoċjat ma' tnaqqis mhux sinifikanti fil-markaturi tal-metabolizmu ta' l-għadam. (alkaline phosphatase speċifiku għall-għadam, N-telopeptide, tibdil tal-għadam u fibrozi tal-għadam). F'analizi post-hoc ta' tagħrif migbur minn studji kliniċi ta' 6 xhur u 12-il xahar, l-istimi Kaplan-Meier ta' ksur tal-għadam u l-paratirojdektoġenja kienu inqas fil-grupp ta' cinacalcet meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll.

Studji investigattivi fuq pazjenti b'CKD u HPT sekondarja li mhux qed jirċievu dijalisi indikaw li cinacalcet naqqas il-livelli ta' PTH b'ammont simili għal dak f'pazjenti b'ESRD u HPT sekondarja li qed jirċievu d-dijalisi. Izda, l-effikaċja, s-sigurtà, d-dożi ottimali u l-miri tal-kura ma għewx stabbiliti fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment renali qabel id-dijalisi. Dawn l-istudji juru li pazjenti b'CKD li mhux qeghdin fuq id-dijalisi li jingħataw cinacalcet għandhom riskju akbar ta' ipokalcimja meta mqabbla ma' pazjenti b'ESRD li qed jirċievu d-dijalisi li jingħataw cinacalcet, li jista' jkun minhabba livelli ta' kalċju fil-linja bażi aktar baxxi u/jew il-prezenza ta' fdal ta' funzjoni tal-kliwi.

Karċinoma tal-paratirojde u Iperparatirojdiżmu Primarju

Fi studju kruċjali, 46 pazjent (29 b'karċinoma tal-paratirojde u 17 b'HPT primarja (li kienu f'lejl jew li kellhom kontra-indikazzjonijiet għall-paratirojdektoġenja) irċewew cinacalcet sa 3 snin (medja ta' 328 gurnata għall-pazjenti b'karċinoma tal-paratirojde u medja ta' 347 gurnata għall-pazjenti b'HPT primarja). Cinacalcet ingħata f'firxa ta' dożi minn 30 mg darbtejn kuljum sa 90 mg erba' darbtejn kuljum. Il-mira primarja ta' l-istudju kienet tnaqqis tal-kalċju fis-serum ta' ≥ 1 mg/dL (≥ 0.25 mmol/l). F'pazjenti b'karċinoma tal-paratirojde, il-medja tal-kalċju fis-serum naqset minn 14.1 mg/dl għal 12.4 mg/dl (3.5 mmol/l għal 3.1 mmol/l), filwaqt li f'pazjenti b'HPT primarja, l-livelli ta' kalċju fis-serum naqsu minn 12.7 mg/dl għal 10.4 mg/dl (3.2 mmol/l għal 2.6 mmol/l). Tmintax minn 29 pazjent (62%) b'karċinoma tal-paratirojde u 15 minn 17-il individwu (88 %) b'HPT primarja laħqu tnaqqis tal-kalċju fis-serum ta' ≥ 1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għotja orali ta' Parareg, konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' cinacalcet tintlaħaq f'madwar sagħtejn sa 6 sigħat.

Ibbażat fuq paragun ta' bejn l-istudji, il-biodisponibilità assoluta ta' cinacalcet f'pazjenti sajma kienet stmata li hi madwar 20-25%. Għotja ta' Parareg ma' l-ikel wasslet għal zieda ta' madwar 50 – 80% fil-biodisponibilità ta' cinacalcet. Iz-ziediet fil-konċentrazzjoni ta' cinacalcet fil-plażma huma simili, ikun kemm ikun il-kontenut ta' xaham fl-ikel.

Wara l-assorbiment, il-konċentrazzjonijiet ta' cinacalcet jonqsu b'mod bifaziku b'*half-life* tal-bidu ta' madwar 6 sigħat u *half-life* terminali ta' 30 sa 40 siegħa. Livelli tal-medicina fi stat stabbli jintlaħqu f'7 ijiem b'akkumulazzjoni minima. L-AUC u C_{max} ta' cinacalcet jizdiedu, bejn wiehed u iehor b'mod

linejari fuq il-firxa ta' dozi ta' 30 sa 180 mg darba kuljum. F'dozi oghla minn 200 mg, l-assorbiment kien saturat probabbilment minhabba li ma tantx huma solubili. Il-farmakokinetika ta' cinacalcet ma tinbidilx maż-żmien. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa għoli (madwar 1000 litru), b'hekk jindika distribuzzjoni estensiva. Madwar 97% ta' cinacalcet jintrabat mal-proteini tal-plażma u f'it li xejn jiġi distribwit fiċ-ċelloli l-homor tad-demm.

Cinacalcet jiġi metabolizzat minn bosta enzimi, primarjament CYP3A4 u CYP1A2 (il-kontribuzzjoni ta' CYP1A2 għadha ma ġietx ikkaratterizzata klinikament). Il-metaboliti principali fiċ-ċirkulazzjoni huma inattivi.

Ibbażat fuq tagħrif *in vitro*, cinacalcet huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6, iżda f'koncentrazzjonijiet milhuqa klinikament, la huwa inibitur ta' enzimi ta' CYP ohra, inkluż CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A4, u lanqas induttur ta' CYP1A2, CYP2C19 u CYP3A4.

Wara għotja ta' doża radjutikkettjata ta' 75 mg lill-voluntiera b'saħħithom, cinacalcet kien metabolizzat malajr u estensivament permezz ta' ossidazzjoni segwit minn konjugazzjoni. Tneħħija renali tal-metaboliti kienet ir-rotta primarja għall-eliminazzjoni tar-radjuattività. Madwar 80 % tad-doża kienet irkuprata fl-awrina u 15 % fl-ippurgar.

Anzjani: M'hemmx differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' cinacalcet minhabba l-età.

Insuffiċjenza Renali: Il-profil farmakokinetiku ta' cinacalcet f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa, moderata u severa, u dawk fuq emodijalisi jew dijalisi tal-peritoneu, huwa komparabbli ma' dak f'voluntiera b'saħħithom.

Insuffiċjenza Epatika: Indeboliment epatiku hafif ma affettwax il-farmakokinetika ta' cinacalcet b'mod notevoli. Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC medja ta' cinacalcet kienet madwar darbtejn oghla f'individwi b'indeboliment moderat u madwar 4-darbiet oghla f'individwi b'indeboliment sever. F'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u sever, il-*half-life* medja ta' cinacalcet hija mtawwla bi 33% u 70% rispettivament. Ir-rabta ta' cinacalcet mal-proteini mhix affettwata minn funzjoni epatika indebolita. Minhabba li d-dozi huma ttitrati għal kull individwu ibbażat fuq parametri ta' sigurtà u effikaċja, mhux neċessarju aktar aġġustament fid-doża għal individwi b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sess: Tneħħija ta' cinacalcet tista' tkun inqas fin-nisa milli fl-irġiel. Minhabba li d-dozi huma ttitrati għal kull individwu, mhux neċessarju aktar aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess.

Tfal u adolexxenti: Il-farmakokinetika ta' cinacalcet ma ġietx studjata f'pazjenti ta' età ta' < 18-il sena.

Tipjip: It-tneħħija ta' cinacalcet hija oghla f'min ipejjep milli f'min ma jpejjipx, probabbilment minhabba inklużjoni ta' metabolizmu medjat minn CYP1A2. Jekk pazjent jieqaf jew jibda jpejjep, il-livelli ta' cinacalcet fil-plażma jistgħu jinbidlu u jista' jkun neċessarju aġġustament fid-doża.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Cinacalcet ma kienx teratoġeniku fil-fniek meta ngħata f'doża li fuq bażi ta' l-AUC kienet 0.4 drabi id-doża massima tal-kura ta' HPT sekondarja fil-bniedem (180 mg kuljum). Fuq bażi ta' l-AUC, id-doża mhux teratoġenika fil-firien kienet 4.4 darbiet, id-doża massima għal HPT sekondarja. Ma kienx hemm effetti fuq il-fertilità fl-irġiel jew n-nisa f'espożizzjonijiet sa 4 darbiet id-doża umana ta' 180 mg/kuljum (margini ta' sigurtà fil-popolazzjoni żgħira ta' pazjenti mogħtija id-doża klinika massima ta' 360 mg kuljum tkun madwar nofs dawk mogħtija hawn fuq).

F'firien tqal, fl-ogħla doża kien hemm tnaqqis żgħar fil-piż tal-ġisem u fl-ammont ta' ikel meħud. Tnaqqis fil-piż tal-feti deher fil-firien f'dozi fejn l-ommijiet kellhom ipokalcimja severa. Cinacalcet intwera li jaqşam il-barriera tal-plaċenta fil-fniek.

Cinacalcet ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku jew karċinoġeniku. Il-marġini ta' sigurtà minn studji tossikoloġiċi huma żgħar minhabba ipokalċimja li tillimita d-doża osservata f'mudelli ta' animali. Katarretti u opaċitajiet fil-lenti kienu osservati fl-istudji ta' tossikoloġija u karċenoġeniċità fil-firien b'doża ripetuta, iżda ma kienux osservati fil-klieb jew xadini jew fi studji kliniċi fejn il-formazzjoni tal-katarretti kienet issorveljata. Katarretti huma magħrufa li jseħħu fil-firien minhabba ipokalċimja.

Fi studji *in vitro*, valuri ta' IC_{50} għat-trasportatur ta' serotonin u tal-kanali K_{ATP} instabu li kienu 7 u 12 -il darba ikbar, rispettivament, mill- EC_{50} tar-riċettur li jhoss il-kalċju, miġbura taħt l-istess kundizzjonijiet sperimentali. Ir-rilevanza klinika mhux magħrufa, iżda, il-potenzjal għal cinacalcet biex jahdem fuq dawn il-miri sekondarji ma jistax jiġi eskluż kompletament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-Pillola

Pre-gelatinised starch (maize)
Microcrystalline cellulose
Povidone
Crospovidone
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Rita tal-Pillola

Carnauba Wax
Opadry II aħdar: (Lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide (E171), glycerol triacetate, FD&C Blu (E132), iron oxide isfar (E172))
Opadry ċar: (Hypromellose, macrogol)
Opacode iswed, linka għall-istampar: (Shellac glaze (shellac), iron oxide iswed (E172))

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idur ta' jieb il-prodott mediċinali

Folja: Erba' snin.
Flixxun: Erba' snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott ma jinhtiegħ kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folja ta' Aclar/PVC/PVAc/Aluminju li fiha 14-il pillola. Daqsijiet tal-pakketti ta' folja waħda (14-il pillola), żewġ folji (28 pillola), 6 folji (84 pillola) f'kull kartuna.

Flixxun ta' High Density Polyethylene (HDPE) b'ċilindru ta' dessicant u kolja tal-polyester, u tapp tal-polypropylene li ma jinfetax faċilment mit-tfal b'sigill ta' induzzjoni, ippakkjat go kartuna. Kull flixxun fih 30 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

22 ta' Ottubru 2004

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-mediċini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 60 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 60 mg cinacalcet (bhala hydrochloride).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

60 mg: Pilloli miksija b'rita, ħodor ċari, ovali mmarkati b' "AMGEN" fuq naħa u "60" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' iperparatiroidiżmu sekondarju (HPT) f'pazjenti b'murdenali ta' l-aħħar stadju (ESRD) fuq terapija ta' manutenzjoni b'dijalisi.

Parareg jista' jintuża bhala parti minn kors terapewtiku li jinkludi binders ta' fosfati u/jew sterols ta' Vitamina D, kif xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Tnaqqis ta' iperkalċimja f'pazjenti b':

- karċinoma fil-paratiroidje.
- HPT primarja fejn paratiroidjektomija għanda tkun indikata fuq il-bażi tal-livelli tal-kalċju fis-serum (kif definit mil-linji gwida ta' kura rilevanti), iżda fejn paratiroidjektomija mhix klinikament xierqa jew kontraindikata.

4.2 Pożoloġija u metodi ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali. Huwa rakkomandat li Parareg jittiehed ma' l-ikel jew ftit wara ikla, minhabba li studji wrew li l-biodisponibilità ta' cinacalcet tiżdied meta jittiehed ma' l-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jittiehdu shah u m'għandhomx jinqasmu.

Indeboliment epatiku

Mhux necessarju tibdil fid-doża tal-bidu. Parareg għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn moderat għal sever u l-kura għandha tiġi sorveljata mill-qrib waqt it-titrazzjoni tad-doża u waqt kura kontinwa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Iperparatiroidiżmu sekondarju u Iperparatiroidiżmu Primarju

Adulti u anzjani (> 65 sena)

Id-doża rakkomandata tal-bidu għall-adulti hija ta' 30 mg darba kuljum. Parareg għandu jiġi titrat kull ġimgħatejn sa 4 ġimgħat sa doża massima ta' 180 mg darba kuljum biex tintlaħaq il-mira tal-ormon tal-paratiroidje (PTH) f'pazjenti bid-dijalisi li hija bejn 150-300 pg/ml (15.9-31.8 pmol/l) f'analizi ta' PTH intatt (iPTH). Il-livelli ta' PTH għandhom jitkejjlu ta' l-inqas 12-il siegħa wara li ngħatat Parareg. Għandha ssir referenza għall-linji gwida ta' kura kurrenti.

PTH għandu jitkejjel minn ġimgha sa 4 ġimghat wara l-bidu tal-kura jew aġġustament fid-doża ta' Parareg. PTH għandu jitkejjel bejn wiehied u iehor kull xahar sa 3 xhur waqt il-manutenzjoni. Il-PTH intatt (iPTH) jew PTH bio-intatt (biPTH) jistgħu jintużaw biex jitkejlu l-livelli ta' PTH; kura b'Parareg ma tibdilx ir-relazzjoni bejn iPTH u biPTH.

Informazzjoni dwar il-profil farmakokinetiku/farmakodinamiku (PK/PD) ta' cinacalcet tingħata f'sezzjoni 5.1

Waqt it-titrazzjoni tad-doża, l-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom jiġu sorveljati ta' spiss, u wara ġimgha mill-bidu tal-kura jew minn mindu jkun sar aġġustament fid-doża ta' Parareg. Ladarba id-doża ta' manutenzjoni tkun giet stabbilita, il-kalċju fis-serum għandu jitkejjel bejn wiehied u iehor kull xahar. Jekk il-livelli ta' kalċju fis-serum jonqsu taht il-firxa normali, għandhom jittiehdu passi xierqa (ara sezzjoni 4.4). Terapija fl-istess hin b'binders tal-fosfat u/jew sterols ta' Vitamina D għandhom jiġu aġġustati kif xieraq.

Tfal u adolexxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'pazjenti taht l-età ta' 18-il sena.

Karċinoma tal-Paratirojde u Iperparatirojdiżmu Primariju

Adulti u anzjani (>65 sena)

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Parareg għall-adulti hija ta' 30 mg darbtejn kuljum. Id-dożaġġ ta' Parareg għandu jiġi ttitrat kull ġimghatejn sa 4 ġimghat permezz ta' doži sekwenzjali ta' 30 mg darbtejn kuljum, 60 mg darbtejn kuljum, 90 mg darbtejn kuljum, u 90 mg tlieta jew erba' darbiet kuljum, kif neċessarju biex jitnaqqas il-konċentrazzjoni ta' kalċju fis-serum sa jew inqas mil-limitu ta' fuq tan-normal. Id-doża massima użata fil-provi klinici kienet ta' 90 mg erba' darbiet kuljum.

Il-kalċju fis-serum għandu jitkejjel wara ġimgha mill-bidu jew minn mindu jkun sar aġġustament fid-doża ta' Parareg. Ladarba jiġu stabbiliti l-livelli tad-doża ta' manutenzjoni, l-kalċju fis-serum għandu jitkejjel kull xaharejn sa 3 xhur. Waqt it-titrazzjoni tad-doża massima ta' Parareg, il-kalċju fis-serum għandu jiġi sorveljat perjodikament jekk ma jinżamx tnaqqis klinikament rilevanti tal-kalċju fis-serum, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif għal kollox tat-terapija b'Parareg (ara sezzjoni 5.1).

Tfal u adolexxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'pazjenti taht l-età ta' 18-il sena.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċċessjonijiet

Fi tlett studji klinici f'pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliewi (CKD) fuq id-dijalisi, hamsa fil-mija tal-pazjenti kemm fil-grupp ta' Parareg kif ukoll fil-grupp tal-plaċebo rrappurtaw passat mediku ta' aċċessjonijiet fil-linja bażika. F'dawn l-istudji, aċċessjonijiet kienu osservati f'1.4% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u f'0.4% fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Filwaqt li l-bażi tad-differenza rrappurtata fir-rata ta' aċċessjonijiet mhix ċara, l-limitu li tahtu ma ssehx aċċessjoni huwa mnaqqas minhabba tnaqqis sinifikanti tal-livelli tal-kalċju fis-serum.

Pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar

Fl-immonitorjar tas-sigurtà ta' wara t-tqeghid fuq is-suq, każijiet izolati, idjosinkratiċi ta' pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar, ġew rrapportati f' pazjenti b' indeboliment fil-funzjoni tal-qalb, f'każijiet fejn relazzjoni każwali ma' cinacalcet ma' setgħetx tiġi eskluża kompletament u li setgħet tiġi kkawżata minn tnaqqis fil-livelli tal-kalcju fis-serum. Tagħrif minn studji kliniċi wrew li kien hemm pressjoni baxxa f' 7% ta' pazjenti li ngħataw cinacalcet, fi 12% ta' pazjenti li ngħataw placebo, u insuffiċjenza tal-qalb seħħet f' 2% ta' pazjenti li ngħataw cinacalcet jew placebo.

Kalcju fis-Serum

Kura b'Parareg għandha tinbeda f'pazjenti b'kalcju fis-serum (ikkoreġut għall-albumina) taht il-limitu l-aktar baxx tal-firxa normali. Minhabba li cinacalcet ibaxxi l-kalcju fis-serum, il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' ipokalcimja (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti b'CKD li jkunu qed jirċievu d-dijalisi li ngħataw Parareg, 4% tal-valuri tal-kalcju fis-serum, kienet inqas minn 7.5 mg/dl (1.875 mmol/l). F'każ ta' ipokalcimja, binders tal-fosfat li fihom il-kalcju, sterols ta' Vitamina D u/jew aġġustament tal-konċentrazzjonijiet tal-kalcju fil-fluwidu tad-dijalisi jistgħu jintużaw biex jgħollu l-livelli tal-kalcju fis-serum. Jekk l-ipokalcimja tippersisti, naqqas id-doża jew waqqaf l-għotja ta' Parareg. Manifestazzjonijiet potenzjali ta' ipokalcimja jistgħu jinkludu paresteziji, mijaġġi, bugħawwiġ, tetanu u konvulzjonijiet.

Cinacalcet mhux indikat għal CKD f' pazjenti li mhux qed jirċievu d-dijalisi. Studji investigattivi wrew li pazjenti b' CKD li mhux qed jirċievu d-dijalisi li ngħataw cinacalcet għandhom riskju ogħla għal ipokalcimja (livelli ta' kalcju fis-serum < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]) meta mqabbla ma' pazjenti b' CKD li qed jirċievu d-dijalisi u li ngħataw cinacalcet. Dan jista' jkun minhabba livelli ta' kalcju fil-linja bażi aktar baxxi u/jew il-preżenza ta' fdal ta' funzjoni fil-kliwi.

Generali

Marda ta' l-għadam adinamika tista' tizviluppa jekk il-livelli ta' PTH jinżamm kronikament taht il-livell ta' madwar 1.5 drabi taht il-limitu ta' fuq tan-normal b'analizi għal iPTH. Jekk il-livelli ta' PTH jonqsu taht il-firxa mmirati rakkomandata f'pazjenti kkurati b'Parareg, id-doża ta' Parareg u/jew sterols ta' Vitamina D għandhom jiġu mnaqqsa jew it-terapija titwaqqaf għal kollox.

Livelli ta' Testosterone

Livelli ta' testosterone ta' spiss ikunu taht il-firxa normali f'pazjenti b'mard renali ta' l-aħħar stadju. Fi studju kliniku ta' pazjenti b'ESRD fuq id-dijalisi, il-livelli ta' testosterone hieles naqsu b'medjan ta' 31.3% fil-pazjenti kkurati b'Parareg u b'16.3% fil-pazjenti kkurati bil-placebo wara 6 xhur ta' kura. Estensjoni open-label ta' dan l-istudju ma wrietx aktar tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' testosterone hieles u fil-koncentrazzjoni tat-testosterone totali fuq perijodu ta' 3 snin f' pazjenti kkurati b' Parareg. Is-sinifikat kliniku ta' dan it-tnaqqis fit-testosterone fis-serum mhux magħruf.

Insuffiċjenza Epatika

Minhabba l-potenzjal ta' livelli ta' cinacalcet fil-plazma darbtejn sa 4 darbiet ogħla f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika minn moderata għal severa (klassifikazzjoni Child-Pugh), Parareg għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti u l-kura għandha tiġi sorveljata mill-vicin (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Interazzjonijiet

Għandha tintuża kawtela meta Parareg tingħata flimkien ma' inibituri jew indutturi qawwija ta' CYP3A4 u/jew ta' CYP1A2. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Parareg (ara sezzjoni 4.5).

Għandha tintuża kawtela meta Parareg tinghata ma' mediċini, titrati individwalment li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq u li huma metabolizzati pmarjament minn CYP2D6. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-mediċini li jinghataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5).

Il-livelli ta' cinacalcet fil-plażma jistgħu jkunu inqas f'min ipejje minhabba l-induzzjoni ta' metabolizmu medjat minn CYP1A2. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk il-pazjent jibda jew jieqaf ipejje waqt il-kura b'cinacalcet (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Effetti ta' mediċini oħra fuq cinacalcet

Cinacalcet huwa metabolizzat parzjalment mill-eżima CYP3A4. L-ghotja konkomitanti ta' 200 mg bid ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, wasslet għal żieda ta' madwar darbtejn fil-livell ta' cinacalcet. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Parareg jekk pazjent li qed jiehu Parareg jibda jew iwaqqaf terapija b'inibitur qawwi (e.ż. ketoconazole, itraconazole, telithromycin, voriconazole, ritonavir) jew induttur qawwi (eg rifampicin) ta' din l-eżima (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif *in vitro* jindika li cinacalcet huwa parzjalment metabolizzat minn CYP1A2. It-tipip jinduci CYP1A2; it-tnehhija ta' cinacalcet instabet li kienet 36-38% oghla f'min ipejje meta mqabbla ma' daww li ma jpejje. L-effett ta' inibituri ta' CYP1A2 (e.ż. fluvoxamin, ciprofloxacina) fuq il-livelli ta' cinacalcet fil-plażma ma giex studjat. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk pazjent jibda jew jieqaf ipejje jew meta tinbeda jew titwaqqaf għal kollox kura fl-istess hin b'inibituri qawwija ta' CYP1A2.

Calcium carbonate: L-ghotja konkomitanti ta' calcium carbonate (doża waħda ta' 1500 mg) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Sevelamer: L-ghotja konkomitanti ta' sevelamer (2400 mg tid)) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Pantoprazole: L-ghotja konkomitanti ta' pantoprazole (80 mg od)) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Effetti ta' cinacalcet fuq mediċini oħra

Prodotti mediċinali metabolizzati mill-eżima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' mediċini titrati individwalment, li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq u li huma metabolizzati pmarjament minn CYP2D6 (e.ż., flecainide, propafenone, metoprolol mogħti f'kazijiet ta' insuffiċjenza tal-qalb, desipramine, nortriptyline, clomipramine) meta dawn jinghataw flimkien ma' Parareg (ara sezzjoni 4.4).

Desipramine: L-ghotja ta' 90 mg cinacalcet darba kuljum flimkien ma' 50 mg desipramine, antidepressanti triċikliċi metabolizzati pmarjament minn CYP2D6, żiedet b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' desipramine bi 3.6 darbiet (90 % CI 3.0, 4.4) f'metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6.

Warfarin: Doži mutlipli orali ta' cinacalcet ma affettwawx il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika (kif imkejla mill-hin prothrombin u l-fattur li jgħaqqad id-dem VII) ta' warfarin.

In-nuqqas ta' effett ta' cinacalcet fuq il-farmakokinetika ta' R- u S-warfarin u n-nuqqas ta' awto-induzzjoni wara dożagg multiplu f'pazjenti jindika li cinacalcet mhux induttur ta' CYP3A4, CYP1A2 jew CYP2C9 fil-bnedmin.

Midazolam: L-ghotja ta' cinacalcet (90 mg) flimkien ma' midazolam (2 mg) mogħti b'mod orali, substrat ta' CYP3A4 u CYP3A5, ma biddlitx il-farmakokinetika ta' midazolam. Dan it-tagħrif

jissuġġerixxi li cinacalcet ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' dawg il-klassijiet ta' mediċini li huma mmetabolizzati minn CYP3A4 u CYP3A5, bħal ċertu immunosoppressanti, inkluż cyclosporine u tacrolimus.

4.6 Tqala u Treddigh

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' cinacalcet waqt it-tqala. Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ta' hsara diretti fuq it-tqala, hals jew żvilupp wara t-twelid. Ma dehru l-ebda tossiċitajiet fl-embriju/fetu fi studji li saru b'firien u fniek tqal bl-eċċezzjoni ta' tnaqqis fil-piż tal-fetu b'dożi assoċjati ma' tossiċitajiet fl-omm (ara sezzjoni 5.3). Parareg għandu jintuża fit-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Mhux magħruf jekk cinacalcet jgħodgx fil-halib uman. Cinacalcet jgħodgx fil-halib ta' firien li jredgħu bi proporzjon ta' halib għall-plazma għoli. Wara valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju u r-riskju, għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx il-kura b' Parareg.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Iperparatiroidiżmu Sekondarju

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati jinkludi 656 pazjent li rċewew Parareg u 470 pazjent li rċewew placebo sa 6 xhur. L-aktar effetti mhux mixtieqa irrapportati b'mod komuni kienu tqalligh u rimettar, li dehru f'31% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u f'10% tal-pazjent kkurati bil-placebo u f'27% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u fi 15% tal-pazjenti kkurati bil-placebo rispettivament. Fil-maġġoranza tal-pazjenti t-tqalligh u r-rimettar kienet b'leġ sa moderati fis-severità u temporanji fin-natura. Twaqqif għal kollox tat-terapija minhabba l-effetti mhux mixtieqa kien il-biċċa l-kbira minhabba t-tqalligh (1% placebo; 5% cinacalcet) u r-rimettar (< 1% placebo; 4% cinacalcet).

Reazzjonijiet avversi, definiti bħala episodi avversi ikkunsidrati bħala ta' l-inqas possibilmment attribwiti mal-kura b'cinacalcet ibtazat fuq valutazzjoni ta' l-aqwa evidenza ta' kawżalità u rrapportati aktar milli bil-placebo fi studji kliniċi double-blind huma mnizzla hawn taht skond il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna (>1/10); komuni (>1/100, <1/10); mhux komuni (>1/1,000, <1/100); rari (>1/10,000, <1/1,000); rari hafna (<1/10,000).

-sistema immuni

Mhux komuni: reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni: anoreksija

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, parasteżija

Mhux komuni: aċċessjonijiet

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: tqallih, rimettar

Mhux komuni: dispepsja, dijarea

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni: raxx

Disturbi muskolu-skeletrali, tal-connective tissue u tal-għadam

Komuni: mijalgja

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata
Komuni: astenja

Investigazzjonijiet

Komuni: ipokalcimja (ara sezzjoni 4.4), tnaqqis fil-livelli ta' testosterone (ara sezzjoni 4.4)

Karċinoma tal-Paratirojde u Iperparatirojdiżmu Primarju

Il-profil ta' sigurtà ta' Parareg f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti ġeneralment huwa konsistenti ma' dak li deher f'pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliwi. L-aktar ADRs frekwenti f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti kienu tqalligh u rimettar.

Esperjenza ta' wara t-tqeghid fuq is-sug

Kien hemm rapporti ta' każijiet iżolati, idjosinkratiċi ta' pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar, f' pazjenti b' indeboliment fil-funzjoni tal-qalb li ngħataw cinacalcet waqt l-immonitorjar tas-sigurtà ta' wara t-tqeghid fuq is-sug.

4.9 Doża eċċessiva

Doži titrati sa 300 mg darba kuljum ingħataw b' sigurtà lill-pazjenti li kienu fuq id-dijalisi .

Doża eċċessiva ta' Parareg tista' twassal għal ipokalcimja. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għas-sinjali u s-sintomi ta' ipokalcimja, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. Minhabba li cinacalcet jintrabat b' mod qawwi mal-proteini, emodjalisi mhix kura effettiva għal doża eċċessiva.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi anti-paratirojde, Kodiċi ATC: H05BX01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ir-riċettur li jhoss il-kalcju fuq il-wieċ taċ-ċellola maġġuri tal-glandola paratirojde huwa r-regolatur prinċipali tat-tnixxija ta' PTH. Cinacalcet huwa sustanza kalcjumimetika li jibaxxi direttament il-livelli ta' PTH billi jżid is-sensittività tar-riċettur li jhoss il-kalcju għall-kalcju extracellolari. It-tnaqqis ta' PTH huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-istess hin fil-livelli tal-kalcju fis-serum.

Tnaqqis fil-livelli ta' PTH jikkorrela mal-konċentrazzjoni ta' cinacalcet. Ftit wara d-dożaġġ, PTH jibda jonqos s-sinad f'madwar sagħatejn sa 6 sigħat wara d-doża, li jikkorrespon di ma' C_{max} ta' cinacalcet. Minn hemm 'l quddiem, kif il-livelli ta' cinacalcet jibde w jonqsu, il-livelli ta' PTH jiżdiedu sa 12-il sigħat wara d-doża, u wara s-soppressjoni ta' PTH tibqa bejn wieħed u ieħor kostanti sa l-aħħar tal-intervall ta' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli ta' PTH fil-provi kliniċi b'Parareg tkejjlu fl-aħħar ta' l-intervall tad-dożaġġ.

Wara li jintlahaq stat stabbli, il-konċentrazzjonijiet tal-kalcju fis-serum jibqgħu kostanti tul l-intervall ta' dożaġġ.

Iperparatirojdiżmu Sekondarju

Twettqu tlett studji kliniċi ta' 6-xhur, double-blind u kkontrollati bil-placebo f'pazjenti b'ESRD b'HPT sekondarja mhux kontrollata, li kienu qed jirċievu d-dijalisi (n=1136). Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażika kienu rappreżentattivi tal-popolazzjoni ta' pazjenti fuq id-dijalisi b'HPT

sekondarja. Konċentrazzjonijiet medji tal-linja bażika ta' iPTH tul it-tlett studji kienu 733 u 683 pg/ml (77.8 u 72.4 pmol/l) għall-gruppi ta' cinacalcet u placebo, rispettivament. 66% tal-pazjenti kienu qed jirċievu sterols ta' vitamina D fil-bidu ta' l-istudju, u > 90 % kienu qed jirċievu binders tal-fosfat. Tnaqqis sinifikanti f'iPTH, fil-prodott ta' kalċju-fosforu fis-serum (Ca x P), fil-kalċju, u fil-fosforu kien osservat fil-pazjenti kkurati b'cinacalcet meta mqabbla mal-pazjenti kkurati bil-placebo li kienu qed jirċievu kura standard, u r-riżultati kienu konsistenti tul it-tlett studji. F'kull wiehied mill-istudji, il-mira primarja (proporzjon ta' pazjenti b'iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26.5 pmol/l)) intlaħqet minn 41%, 46%, u 35% tal-pazjenti li rċewew cinacalcet, meta mqabbla ma' 4%, 7%, u 6% tal-pazjenti li rċewew il-placebo. Madwar 60% tal-pazjenti kkurati b'cinacalcet laħqu tnaqqis ta' ≥ 30 % fil-livelli ta' iPTH, u dan l-effett kien konsistenti tul il-firxa tal-livelli ta' linja bażi ta' iPTH. It-tnaqqis medju ta' Ca x P, kalċju, u fosforu fis-serum kienu 14%, 7% u 8%, rispettivament.

Tnaqqis f'iPTH u f'Ca x P inżammu sa 12-il xahar ta' l-kura. Cinacalcet naqqas il-livelli ta' iPTH u ta' Ca x P, ta' kalċju u ta' fosforu indipendentament mill-livelli ta' linja bażika ta' iPTH jew livell ta' Ca x P, modalità ta' dijaliżi (PD kontra HD), tul tad-dijaliżi, u jekk ingħatawx sterols ta' vitamina D.

Tnaqqis f'PTH kien assoċjat ma' tnaqqis mhux sinifikanti fil-markaturi tal-metaboliżmu ta' l-għadam. (alkaline phosphatase speċifiku għall-għadam, N-telopeptide, tibdil tal-għadam u fibrozi tal-għadam). F'analizi post-hoc ta' tagħrif migbur minn studji kliniċi ta' 6 xhur u 12-il xahar, l-istimi Kaplan-Meier ta' ksur tal-għadam u l-paratiroidektomija kienu inqas fil-grupp ta' cinacalcet meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll.

Studji investigattivi fuq pazjenti b' CKD u HPT sekondarja li mhux qed jirċievu dijaliżi indikaw li cinacalcet naqqas il-livelli ta' PTH b'ammont simili għal dak f'pazjenti b'ESRD u HPT sekondarja li qed jirċievu d-dijaliżi. Izda, l-effikaċja, s-sigurtà, d-dożi ottimali u miri tal-kura ma ġewx stabbiliti fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment renali qabel id-dijaliżi. Dawn l-istudji juru li pazjenti b'CKD li mhux qegħdin fuq id-dijaliżi, li jingħataw cinacalcet, għandhom riskju mizjud ta' ipokalcimja meta mqabbla ma' pazjenti b'ESRD li qed jirċievu d-dijaliżi li jingħataw cinacalcet, li jista' jkun minhabba livelli ta' kalċju fil-linja bażi aktar baxxi u/jew il-preżenza ta' idal ta' funzjoni tal-kliewi.

Karċinoma tal-paratiroidje u Iperparatiroidizmu Primarju

Fi studju kruċjali, 46 pazjent (29 b'karċinoma tal-paratiroidje u 17 b'HPT primarja (li kienu f'lejl jew li kellhom kontra-indikazzjonijiet għall-paratiroidektomija) irċewew cinacalcet sa 3 snin (medja ta' 328 ġurnata għall-pazjenti b'karċinoma tal-paratiroidje u medja ta' 347 ġurnata għall-pazjenti b'HPT primarja). Cinacalcet ingħata f'firxa ta' dożi minn 30 mg darbtejn kuljum sa 90 mg erba daret kuljum. Il-mira primarja ta' l-istudju kienet tnaqqis tal-kalċju fis-serum ta' ≥ 1 mg/dL (≥ 0.25 mmol/l). F'pazjenti b'karċinoma tal-paratiroidje, il-medja tal-kalċju fis-serum naqset minn 14.1 mg/dl għal 12.4 mg/dl (3.5 mmol/l għal 3.1 mmol/l), filwaqt li f'pazjenti b'HPT primarja, l-livelli ta' kalċju fis-serum naqsu minn 12.7 mg/dl għal 10.4 mg/dl (3.2 mmol/l għal 2.6 mmol/l). Tmintax minn 29 pazjent (62%) b'karċinoma tal-paratiroidje u 15 minn 17-il individwu (88 %) b'HPT primarja laħqu tnaqqis tal-kalċju fis-serum ta' ≥ 1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għotja orali ta' Parareg, konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' cinacalcet tintlaħaq f'madwar sagħtejn sa 6 sigħat.

Ibbażat fuq paragun ta' bejn l-istudji, il-biodisponibilità assoluta ta' cinacalcet f'pazjenti sajma kienet stmata li hi madwar 20-25%. Għotja ta' Parareg ma' l-ikel wasslet għal zieda ta' madwar 50 – 80% fil-biodisponibilità ta' cinacalcet. Iz-ziediet fil-konċentrazzjoni ta' cinacalcet fil-plażma huma simili, ikun kemm ikun il-kontenut ta' xaham fl-ikel.

Wara l-assorbiment, konċentrazzjonijiet ta' cinacalcet jonqsu b'mod bifaziku b'*half-life* tal-bidu ta' madwar 6 sigħat u *half-life* terminali ta' 30 sa 40 siegħa. Livelli tal-medicina fi stat stabbli jintlaħqu f'7 ijiem b'akkumulazzjoni minima. L-AUC u C_{max} ta' cinacalcet jizdiedu bejn wiehied u ieħor b'mod

linejari fuq il-firxa ta' dozi ta' 30 sa 180 mg darba kuljum. F'dozi oghla minn 200 mg, l-assorbiment kien saturat probabbilment minhabba li ma tantx huma solubili. Il-farmakokinetika ta' cinacalcet ma tinbidilix maż-żmien. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa għoli (madwar 1000 litru), b'hekk jindika distribuzzjoni estensiva. Madwar 97% ta' cinacalcet jintrabat mal-proteini tal-plażma u f'it li xejn jiġi distribwit fiċ-ċelloli l-homor tad-demem.

Cinacalcet jiġi metabolizzat minn bosta enzimi, primarjament CYP3A4 u CYP1A2 (il-kontribuzzjoni ta' CYP1A2 għadha ma ġietx ikkaratterizzata klinikament). Il-metaboliti principali fiċ-ċirkulazzjoni huma inattivi.

Ibbażat fuq tagħrif *in vitro*, cinacalcet huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6, iżda f'koncentrazzjonijiet milhuqa klinikament, la huwa inibitur ta' enzimi ta' CYP ohra, inkluż CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A4, u lanqas induttur ta' CYP1A2, CYP2C19 u CYP3A4.

Wara għotja ta' doża radjutikkettjata ta' 75 mg lill-voluntiera b'saħħithom, cinacalcet kien metabolizzat malajr u estensivament permezz ta' ossidazzjoni u segwit minn konjugazzjoni. Tnehhija renali tal-metaboliti kienet ir-rotta primarja għall-eliminazzjoni tar-radjuattività. Madwar 80 % tad-doża kienet irkuprata fl-awrina u 15 % fl-ippurgar.

Anzjani: M'hemmx differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' cinacalcet minhabba l-età.

Insuffiċjenza Renali: Il-profil farmakokinetiku ta' cinacalcet f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa, moderata u severa, u dawk fuq emodijalisi jew dijalisi tal-peritoneu, huwa komparabbli ma' dak f'voluntiera b'saħħithom.

Insuffiċjenza Epatika: Indeboliment epatiku hafif ma affettwax il-farmakokinetika ta' cinacalcet b'mod notevoli. Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC medja ta' cinacalcet kienet madwar darbtejn oghla f'individwi b'indeboliment moderat u madwar 4-darbiet oghla f'individwi b'indeboliment sever. F'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u sever, il-*half-life* medja ta' cinacalcet hija mtawwla bi 33% u 70% rispettivament. Ir-rabta ta' cinacalcet mal-proteini mhix affettwata minn funzjoni epatika indebolita. Minhabba li d-dozi huma ttitrati għal kull individwu ibbażat fuq parametri ta' sigurtà u effikaċja, mhux neċessarju aktar aġġustament fid-doża għall-individwi b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sess: Tnehhija ta' cinacalcet tista' tkun inqas fin-nisa milli fl-irġiel. Minhabba li d-dozi huma ttitrati għal kull individwu, mhux neċessarju aktar aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess.

Tfal u adolexxenti: Il-farmakokinetika ta' cinacalcet ma ġietx studjata f'pazjenti ta' età ta' < 18-il sena.

Tipjip: It-tnehhija ta' cinacalcet hija oghla f'min ipejjep milli f'min ma jpejjipx, probabbilment minhabba inklużjoni ta' metabolizmu medjat minn CYP1A2. Jekk pazjent jieqaf jew jibda jpejjep, il-livelli ta' cinacalcet fil-plażma jistgħu jinbidlu u jista' jkun neċessarju aġġustament fid-doża.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Cinacalcet ma kienx teratoġeniku fil-fniek meta ngħata f'doża li fuq bażi ta' l-AUC kienet 0.4 drabi id-doża massima tal-kura ta' HPT sekondarja fil-bniedem (180 mg kuljum). Fuq bażi ta' l-AUC, id-doża mhux teratoġenika fil-firien kienet 4.4 darbiet, id-doża massima għal HPT sekondarja. Ma kienx hemm effetti fuq il-fertilità fl-irġiel jew n-nisa f'espożizzjonijiet sa 4 darbiet id-doża umana ta' 180 mg/kuljum (margini ta' sigurtà fil-popolazzjoni żgħira ta' pazjenti mogħtija id-doża klinika massima ta' 360 mg kuljum tkun madwar nofs dawk mogħtija hawn fuq).

F'firien tqal, fl-ogħla doża kien hemm tnaqqis żgħar fil-piż tal-ġisem u fl-ammont ta' ikel meħud. Tnaqqis fil-piż tal-feti deher fil-firien f'dozi fejn l-ommijiet kellhom ipokalcimja severa. Cinacalcet intwera li jaqşam il-barriera plaċentari fil-fniek.

Cinacalcet ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku jew karċinoġeniku. Il-margini ta' sigurtà minn studji tossikoloġiċi huma żgħar minhabba ipokalcimja li tillimita d-doża osservata f'mudelli ta' animali. Katarretti u opaċitajiet fil-lenti kienu osservati fl-istudji ta' tossikoloġija u karċenoġeniċità fil-firien b'doża ripetuta, iżda ma kienux osservati fil-klieb jew xadini jew fi studji kliniċi fejn il-formazzjoni tal-katarretti kienet issorveljata. Katarretti huma magħrufa li jseħħu fil-firien minhabba ipokalcimja.

Fi studji *in vitro*, valuri ta' IC_{50} għat-trasportatur ta' serotonin u tal-kanali K_{ATP} instabu li kienu 7 u 12-il darba ikbar, rispettivament, mill- EC_{50} tar-riċettur li jhoss il-kalcju miġbura taħt l-istess kundizzjonijiet sperimentali. Ir-rilevanza klinika mhux magħrufa, iżda, il-potenzjal għal cinacalcet biex jahdem fuq dawn il-miri sekondarji ma jistax jiġi eskluż kompletament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-Pillola

Pre-gelatinised starch (maize)
Microcrystalline cellulose
Povidone
Crospovidone
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Rita tal-Pillola

Carnauba Wax
Opadry II aħdar: (Lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide (E171), glycerol triacetate, FD&C Blu (E132), iron oxide isfar (E172))
Opadry ċar: (Hypromellose, macrogol)
Opacode iswed, linka għall-istampar: (Shellac glaze (shellac), iron oxide iswed (E172))

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idur ta' jieb il-prodott mediċinali

Folja: Erba' snin.
Flixxun: Erba' snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott ma jinhtiegħ kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folja ta' Aclar/PVC/PVAc/Aluminju li fiha 14-il pillola. Daqsijiet tal-pakketti ta' folja waħda (14-il pillola), żewġ folji (28 pillola), 6 folji (84 pillola) f'kull kartuna.

Flixxun ta' High Density Polyethylene (HDPE) b'ċilindru ta' dessicant u kolja tal-polyester, u tapp tal-polypropylene li ma jinfetax faċilment mit-tfal b'sigill ta' induzzjoni, ippakkjat go kartuna. Kull flixxun fih 30 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

22 ta' Ottubru 2004

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-mediċini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 90 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 90 mg cinacalcet (bhala hydrochloride).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

90 mg: Pilloli miksija b'rita, ħodor ċari, ovali mmarkati b' "AMGEN" fuq naħa u "90" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' iperparatiroidiżmu sekondarju (HPT) f'pazjenti b'murdenali ta' l-aħħar stadju (ESRD) fuq terapija ta' manutenzjoni b'dijalisi.

Parareg jista' jintuża bhala parti minn kors terapewtiku li jinkludi binders ta' fosfati u/jew sterols ta' Vitamina D, kif xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Tnaqqis ta' iperkalcimja f'pazjenti b':

- karċinoma fil-paratiroidje.
- HPT primarja fejn paratiroidjektomija għandha tkun indikata fuq il-bażi tal-livelli tal-kalcju fis-serum (kif definit mil-linji gwida ta' kura rilevanti), iżda fejn paratiroidjektomija mhix klinikament xierqa jew kontra-indikata.

4.2 Pożoloġija u metodi ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali. Huwa rakkomandat li Parareg jittiehed ma' l-ikel jew ftit wara ikla, minhabba li studji wrew li l-biodisponibilità ta' cinacalcet tiżdied meta jittiehed ma' l-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jittiehdu shah u m'għandhomx jinqasmu.

Indeboliment epatiku

Mhux necessarju tibdil fid-doża tal-bidu. Parareg għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn moderat għal sever u l-kura għandha tiġi sorveljata mill-qrib waqt it-titrazzjoni tad-doża u waqt kura kontinwa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Iperparatiroidiżmu sekondarju u Iperparatiroidiżmu Primarju

Adulti u anzjani (> 65 sena)

Id-doża rakkomandata tal-bidu għall-adulti hija ta' 30 mg darba kuljum. Parareg għandu jiġi titrat kull ġimgħatejn sa 4 ġimgħat sa doża massima ta' 180 mg darba kuljum biex tintlaħaq il-mira tal-ormon tal-paratiroidje (PTH) f'pazjenti bid-dijalisi li hija bejn 150-300 pg/ml (15.9-31.8 pmol/l) f'analizi ta' PTH intatt (iPTH). Il-livelli ta' PTH jitkejju jiġu mkejla ta' l-inqas 12-il siegħa wara li ngħatat ta' Parareg. Għandha ssir referenza għall-linji gwida ta' kura kurrenti.

PTH għandu jitkejjel minn ġimgha sa 4 ġimghat wara l-bidu tal-kura jew aġġustament fid-doża ta' Parareg. PTH għandu jitkejjel bejn wiehied u iehor kull xahar sa 3 xhur waqt il-manutenzjoni. Il-PTH intatt (iPTH) jew PTH bio-intatt (biPTH) jistgħu jintużaw biex jitkejlu l-livelli ta' PTH; kura b'Parareg ma tibdilx ir-relazzjoni bejn iPTH u biPTH.

Informazzjoni dwar il-profil farmakokinetiku/farmakodinamiku (PK/PD) ta' cinacalcet tingħata f'sezzjoni 5.1

Waqt it-titrazzjoni tad-doża, l-livelli tal-kalċju fis-serum għandhom jiġu sorveljati ta' spiss, u wara ġimgha mill-bidu tal-kura jew minn mindu jkun sar aġġustament fid-doża ta' Parareg. Ladarba id-doża ta' manutenzjoni tkun giet stabbilita, il-kalċju fis-serum għandu jitkejjel bejn wiehied u iehor kull xahar. Jekk il-livelli ta' kalċju fis-serum jonqsu taht il-firxa normali, għandhom jittiehdu passi xierqa (ara sezzjoni 4.4). Terapija fl-istess hin b'binders tal-fosfat u/jew sterols ta' Vitamina D għandhom jiġu aġġustati kif xieraq.

Tfal u adolexxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'pazjenti taht l-età ta' 18-il sena.

Karċinoma tal-Paratiroidje u Iperparatiroidizmu Primariju

Adulti u anzjani (>65 sena)

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Parareg għall-adulti hija ta' 30 mg darbtejn kuljum. Id-dożaġġ ta' Parareg għandu jiġi ttitrat kull ġimghatejn sa 4 ġimghat permezz ta' doži sekwenzjali ta' 30 mg darbtejn kuljum, 60 mg darbtejn kuljum, 90 mg darbtejn kuljum, u 90 mg tlieta jew erba' darbiet kuljum, kif neċessarju biex jitnaqqas il-konċentrazzjoni ta' kalċju fis-serum sa jew inqas mil-limitu ta' fuq tan-normal. Id-doża massima użata fil-provi klinici kienet ta' 90 mg erba' darbiet kuljum.

Il-kalċju fis-serum għandu jitkejjel wara sa ġimgha mill-bidu jew minn mindu jkun sar aġġustament fid-doża ta' Parareg. Ladarba jiġu stabbiliti l-livelli tad-doża ta' manutenzjoni, l-kalċju fis-serum għandu jitkejjel kull xaharejn sa 3 xhur. Wara titrazzjoni tad-doża massima ta' Parareg, il-kalċju fis-serum għandu jiġi sorveljat perijodikament; jekk ma jinżamx tnaqqis klinikament rilevanti tal-kalċju fis-serum, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif għal kollox tat-terapija b'Parareg (ara sezzjoni 5.1).

Tfal u adolexxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'pazjenti taht l-età ta' 18-il sena.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċċessjonijiet

Fi tlett studji klinici f'pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliwi (CKD) fuq id-dijalisi, hamsa fil-mija tal-pazjenti kemm fil-grupp ta' Parareg kif ukoll fil-grupp tal-plaċebo rrappurtaw passat mediku ta' aċċessjonijiet fil-linja bażika. F'dawn l-istudji, aċċessjonijiet kienu osservati f'1.4% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u f'0.4% fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Filwaqt li l-bażi tad-differenza rrappurtata fir-rata ta' aċċessjonijiet mhix ċara, l-limitu li tahtu ma ssehx aċċessjoni huwa mnaqqas minhabba tnaqqis sinifikanti tal-livelli tal-kalċju fis-serum.

Pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar

Fl-immonitorjar tas-sigurtà ta' wara t-tqeghid fuq is-suq, każijiet izolati, idjosinkratiċi ta' pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar, ġew rrapportati f' pazjenti b' indeboliment fil-funzjoni tal-qalb, f'każijiet fejn relazzjoni każwali ma' cinacalcet ma' setgħetx tiġi eskluża kompletament u li setgħet tiġi kkawżata minn tnaqqis fil-livelli tal-kalċju fis-serum. Tagħrif minn studji kliniċi wrew li kien hemm pressjoni baxxa f' 7% ta' pazjenti li ngħataw cinacalcet, fi 12% ta' pazjenti li ngħataw placebo, u insuffiċjenza tal-qalb seħħet f' 2% ta' pazjenti li ngħataw cinacalcet jew placebo.

Kalċju fis-Serum

Kura b'Parareg għandha tinbeda f'pazjenti b'kalċju fis-serum (ikkoreġut għall-albumina) taht il-limitu l-aktar baxx tal-firxa normali. Minhabba li cinacalcet ibaxxi l-kalċju fis-serum, il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' ipokalcimja (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti b'CKD li jkunu qed jirċievu d-dijalisi li ngħataw Parareg, 4% tal-valuri tal-kalċju fis-serum, kienet inqas minn 7.5 mg/dl (1.875 mmol/l). F'każ ta' ipokalcimja, binders tal-fosfat li fihom il-kalċju, sterols ta' Vitamina D u/jew aġġustament tal-konċentrazzjonijiet tal-kalċju fil-fluwidu tad-dijalisi jistgħu jintużaw biex jgħollu l-livelli tal-kalċju fis-serum. Jekk l-ipokalcimja tippersisti, naqqas id-doża jew waqqaf l-għotja ta' Parareg. Manifestazzjonijiet potenzjali ta' ipokalcimja jistgħu jinkludu paresteziji, mijaġġiji, bugħawwiġ, tetanu u konvulzjonijiet.

Cinacalcet mhux indikat għal CKD f' pazjenti li mhux qed jirċievu d-dijalisi. Studji investigattivi wrew li pazjenti b' CKD li mhux qed jirċievu d-dijalisi li ngħataw cinacalcet għandhom riskju ogħla għal ipokalcimja (livelli ta' kalċju fis-serum < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]) meta mqabbla ma' pazjenti b' CKD li qed jirċievu d-dijalisi u li ngħataw cinacalcet. Dan jista' jkun minhabba livelli ta' kalċju fil-linja bażi aktar baxxi u/jew il-preżenza ta' fdal ta' funzjoni tal-kliwi.

Generali

Marda ta' l-għadam adinamika tista' tizviluppa jekk il-livelli ta' PTH jinżamm kronikament taht il-livell ta' madwar 1.5 drabi taht il-limitu ta' fuq tan-normal b'analizi għal iPTH. Jekk il-livelli ta' PTH jonqsu taht il-firxa mmirati rakkomandata f'pazjenti kkurati b'Parareg, id-doża ta' Parareg u/jew sterols ta' Vitamina D għandhom jiġu mnaqqsa jew it-terapija titwaqqaf għal kollox.

Livelli ta' Testosterone

Livelli ta' testosterone ta' spiss ikunu taht il-firxa normali f'pazjenti b'mard renali ta' l-aħħar stadju. Fi studju kliniku ta' pazjenti b'ESRD fuq id-dijalisi, il-livelli ta' testosterone hieles naqsu b'medjan ta' 31.3% fil-pazjenti kkurati b'Parareg u b'16.3% fil-pazjenti kkurati bil-placebo wara 6 xhur ta' kura. Estensjoni open-label ta' dan l-istudju ma wrietx aktar tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' testosterone hieles u fil-koncentrazzjoni tat-testosterone totali fuq perijodu ta' 3 snin f' pazjenti kkurati b' Parareg. Is-sinifikat kliniku ta' dan it-tnaqqis fit-testosterone fis-serum mhux magħruf.

Insuffiċjenza Epatika

Minhabba l-potenzjal ta' livelli ta' cinacalcet fil-plazma darbtejn sa 4 darbiet ogħla f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika minn moderata għal severa (klassifikazzjoni Child-Pugh), Parareg għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti u l-kura għandha tiġi sorveljata mill-vicin (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Interazzjonijiet

Għandha tintuża kawtela meta Parareg tingħata flimkien ma' inibituri jew indutturi qawwija ta' CYP3A4 u/jew ta' CYP1A2. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Parareg (ara sezzjoni 4.5).

Għandha tintuża kawtela meta Parareg tinghata ma' mediċini, titrati individwalment li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq u li huma metabolizzati pmarjament minn CYP2D6. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-mediċini li jinghataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5).

Il-livelli ta' cinacalcet fil-plażma jistgħu jkunu inqas f' min ipejje minhabba l-induzzjoni ta' metabolizmu medjat minn CYP1A2. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk il-pazjent jibda jew jieqaf ipejje waqt il-kura b' cinacalcet (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Effetti ta' mediċini oħra fuq cinacalcet

Cinacalcet huwa metabolizzat parzjalment mill-eżima CYP3A4. L-ghotja konkomitanti ta' 200 mg bid ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, wasslet għal żieda ta' madwar darbtejn fil-livell ta' cinacalcet. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' Parareg jekk pazjent li qed jiehu Parareg jibda jew iwaqqaf terapija b' inibitur qawwi (e.ż. ketoconazole, itraconazole, telitromycin, voriconazole, ritonavir) jew induttur qawwi (eg rifampicin) ta' din l-eżima (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif *in vitro* jindika li cinacalcet huwa parzjalment metabolizzat minn CYP1A2. It-tipip jinduci CYP1A2; it-tnehhija ta' cinacalcet instabet li kienet 36-38% oghla f' min ipejje meta mqabbla ma' daww li ma jpejje. L-effett ta' inibituri ta' CYP1A2 (e.ż. fluvoxamin, ciprofloxacina) fuq il-livelli ta' cinacalcet fil-plażma ma ġie studjat. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk pazjent jibda jew jieqaf ipejje jew meta tinbeda jew titwaqqaf għal kollox kura fl-istess hin b' inibituri qawwi ta' CYP1A2.

Calcium carbonate: L-ghotja konkomitanti ta' calcium carbonate (doża waħda ta' 1500 mg) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Sevelamer: L-ghotja konkomitanti ta' sevelamer (2400 mg tid)) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Pantoprazole: L-ghotja konkomitanti ta' pantoprazole (80 mg od)) ma affettwatx il-farmakokinetika ta' cinacalcet.

Effetti ta' cinacalcet fuq mediċini oħra

Prodotti mediċinali metabolizzati mill-eżima P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' mediċini titrati individwalment, li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq u li huma metabolizzati pmarjament minn CYP2D6 (e.ż., flecainide, propafenone, metoprolol mogħti f' każijiet ta' insuffiċjenza tal-qalb, desipramine, nortriptyline, mirtazapina) meta dawn jinghataw flimkien ma' Parareg (ara sezzjoni 4.4).

Desipramine: L-ghotja ta' 90 mg cinacalcet darba kuljum flimkien ma' 50 mg desipramine, antidepressanti triċikliċi metabolizzati pmarjament minn CYP2D6, żiedet b' mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' desipramine bi 3.6 darbiet (90 % CI 3.0, 4.4) f' metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6.

Warfarin: Doži mutlipli orali ta' cinacalcet ma affettwawx il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika (kif imkejla mill-hin prothrombin u l-fattur li jgħaqqad id-dem VII) ta' warfarin.

In-nuqqas ta' effett ta' cinacalcet fuq il-farmakokinetika ta' R- u S-warfarin u n-nuqqas ta' awto-induzzjoni wara dożagg mutliplu f' pazjenti jindika li cinacalcet mhux induttur ta' CYP3A4, CYP1A2 jew CYP2C9 fil-bnedmin.

Midazolam: L-ghotja ta' cinacalcet (90 mg) flimkien ma' midazolam (2 mg) mogħti b' mod orali, substrat ta' CYP3A4 u CYP3A5, ma biddlitx il-farmakokinetika ta' midazolam. Dan it-tagħrif

jissuġġerixxi li cinacalcet ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' dawg il-klassijiet ta' mediċini li huma mmetabolizzati minn CYP3A4 u CYP3A5, bħal ċertu immunosoppressanti, inkluż cyclosporine u tacrolimus.

4.6 Tqala u Treddigh

M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu ta' cinacalcet waqt it-tqala. Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ta' hsara diretti fuq it-tqala, hals jew żvilupp wara t-twelid. Ma dehru l-ebda tossiċitajiet fl-embriju/fetu fi studji li saru b'firien u fniek tqal bl-eċċezzjoni ta' tnaqqis fil-piż tal-fetu f' dozi assoċjati ma' tossiċitajiet fl-omm (ara sezzjoni 5.3). Parareg għandu jintuża fit-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Mhux magħruf jekk cinacalcet jgħroġ fil-halib uman. Cinacalcet jgħroġ fil-halib ta' firien li jredgħu bi proporzjon ta' halib għall-plazma għoli. Wara valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju u r-riskju, għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx il-kura b' Parareg.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Iperparatiroidiżmu Sekondarju

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati jinkludi 656 pazjent li rċewew Parareg u 470 pazjent li rċewew placebo sa 6 xhur. L-aktar effetti mhux mixtieqa irrapportati b'mod komuni kienu tqalligh u rimettar, li dehru f'31% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u f'10% tal-pazjent kkurati bil-placebo, u f'27% tal-pazjenti kkurati b'Parareg u fi 15% tal-pazjenti kkurati bil-placebo, rispettivament. Fil-maġġoranza tal-pazjenti t-tqalligh u r-rimettar kienu l-fiefa moderati fis-severità u temporanji fin-natura. Twaqqif għal kollox tat-terapija minhabba l-effetti mhux mixtieqa kien il-biċċa l-kbira minhabba t-tqalligh (1% placebo; 5% cinacalcet) u r-rimettar (< 1% placebo; 4% cinacalcet).

Reazzjonijiet avversi, definiti bħala episodi avversi ikkunsidrati bħala ta' l-inqas possibilmment attribwiti mal-kura b'cinacalcet ibbażati fuq valutazzjoni ta' l-aqwa evidenza ta' kawżalità u rrappurtati aktar milli bil-placebo fl-istudji klinici double-blind huma mnizzla hawn taht skond il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna (>1/10); komuni (>1/100, <1/10); mhux komuni (>1/1,000, <1/100); rari (>1/10,000, <1/1,000); rari hafna (<1/10,000).

Disturbi fis-sistema imnuni

Mhux komuni: reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni: anoreksija

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: sturdament, parasteżija

Mhux komuni: aċċessjonijiet

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: tqalligh, rimettar

Mhux komuni: dispepsja, dijarea

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni: raxx

Disturbimuskolu-skeletrali, tal-connective tissue u tal-ġhadam

Komuni: mijalgja

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata
Komuni: astenja

Investigazzjonijiet

Komuni: ipokalcimja (ara sezzjoni 4.4), tnaqqis fil-livelli ta' testosterone (ara sezzjoni 4.4)

Karċinoma tal-Paratirojde u Iperparatirojdiżmu Primarju

Il-profil ta' sigurtà ta' Parareg f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti ġeneralment huwa konsistenti ma' dak li deher f'pazjenti b'Mard Kroniku tal-Kliwi. L-aktar ADRs frekwenti f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti kienu tqalligh u rimettar.

Esperjenza ta' wara t-tqeghid fuq is-sug

Kien hemm rapporti ta' każijiet iżolati, idjosinkratiċi ta' pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza tal-qalb li sejra għall-agħar, f' pazjenti b' indeboliment fil-funzjoni tal-qalb li ngħataw cinacalcet waqt l-immonitorjar tas-sigurtà ta' wara t-tqeghid fuq is-sug.

4.9 Doża eċċessiva

Doži titrati sa 300 mg darba kuljum ingħataw b'sigurtà lill-pazjenti li kienu fuq dijaliżi.

Doża eċċessiva ta' Parareg tista' twassal għal ipokalcimja. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għas-sinjali u s-sintomi ta' ipokalcimja, u l-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ. Minhabba li cinacalcet jintrabat b'mod qawwi mal-proteini, emodijaliżi mhix kura effettiva għal doża eċċessiva.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi anti-paratirojde, Kodiċi ATC: H05BX01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ir-riċettur li jhoss il-kalcju fuq il-wieċ taċ-ċellola maġġuri tal-glandola paratirojde huwa r-regolatur prinċipali tat-tnixxija ta' PTH. Cinacalcet huwa sustanza kalcjumimetika li jibaxxi direttament il-livelli ta' PTH billi jżid is-sensittività tar-riċettur li jhoss il-kalcju għall-kalcju extracellolari. It-tnaqqis ta' PTH huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-istess hin fil-livelli tal-kalcju fis-serum.

Tnaqqis fil-livelli ta' PTH jikkorrela mal-konċentrazzjoni ta' cinacalcet. Ftit wara d-dożaġġ, PTH jibda jonqos s-sinad f'madwar sagħatejn sa 6 sigħat wara d-doża, li jikkorrespondi ma' C_{max} ta' cinacalcet. Minn hemm 'l quddiem, kif il-livelli ta' cinacalcet jibdwu jonqsu, il-livelli ta' PTH jiżdiedu sa 12-il sigħat wara d-doża, u wara s-soppressjoni ta' PTH tibqa bejn wieħed u ieħor kostanti sa l-aħħar tal-intervall ta' dożaġġ ta' darba kuljum. Il-livelli ta' PTH fil-provi kliniċi b'Parareg tkejjlu fl-aħħar ta' l-intervall tad-dożaġġ.

Wara li jintlaħaq stat stabbli, il-konċentrazzjonijiet tal-kalcju fis-serum jibqgħu kostanti tul l-intervall ta' dożaġġ.

Iperparatirojdiżmu Sekondarju

Twettqu tlett studji kliniċi ta' 6-xhur, double-blind u kkontrollati bil-placebo f'pazjenti b'ESRD b'HPT sekondarja mhux kontrollata, li kienu qed jirċievu d-dijaliżi (n=1136). Karatteristiċi demografici u tal-linja bażika kienu rappreżentattivi tal-popolazzjoni ta' pazjenti fuq id-dijaliżi b'HPT

sekondarja. Konċentrazzjonijiet medji tal-linja bażika ta' iPTH tul it-tlett studji kienu 733 u 683 pg/ml (77.8 u 72.4 pmol/l) għall-gruppi ta' cinacalcet u placebo, rispettivament. 66% tal-pazjenti kienu qed jirċievu sterols ta' vitamina D fil-bidu ta' l-istudju, u > 90 % kienu qed jirċievu binders tal-fosfat. Tnaqqis sinifikanti f'iPTH, fil-prodott ta' kalċju-fosforu fis-serum (Ca x P), fil-kalċju, u fil-fosforu kien osservat fil-pazjenti kkurati b'cinacalcet meta mqabbla mal-pazjenti kkurati bil-placebo li kienu qed jirċievu kura standard, u r-riżultati kienu konsistenti tul it-tlett studji. F'kull wiehed mill-istudji, il-mira primarja (proporzjon ta' pazjenti b'iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26.5 pmol/l)) intlaħqet minn 41%, 46%, u 35% tal-pazjenti li rċewew cinacalcet, meta mqabbla ma' 4%, 7%, u 6% tal-pazjenti li rċewew placebo. Madwar 60% tal-pazjenti kkurati b'cinacalcet laħqu tnaqqis ta' ≥ 30 % fil-livelli ta' iPTH, u dan l-effett kien konsistenti tul il-firxa tal-livelli ta' linja bażi ta' iPTH. It-tnaqqis medju ta' Ca x P, kalċju, u fosforu fis-serum kienu 14%, 7% u 8%, rispettivament.

Tnaqqis f'iPTH u f'Ca x P inżammu sa 12-il xahar ta' l-kura. Cinacalcet naqqas il-livelli ta' iPTH u ta' Ca x P, kalċju u ta' fosforu indipendentament mill-livelli ta' linja bażika ta' iPTH jew livelli ta' Ca x P, modalità ta' dijalisi (PD kontra HD), tul tad-dijalisi, u jekk inghatawx sterols ta' vitamina D.

Tnaqqis f'PTH kien assoċjat ma' tnaqqis mhux sinifikanti fil-markaturi tal-metaboliżmu ta' l-ghadam. (alkaline phosphatase speċifiku għall-ghadam, N-telopeptide, tibdil tal-ghadam u fibrozi tal-ghadam). F'analizi post-hoc ta' tagħrif migbur minn studji kliniċi ta' 6 xhur u 12-il xahar, l-istimi Kaplan-Meier ta' ksur tal-ghadam u l-paratiroidektomija kienu inqas fil-grupp ta' cinacalcet meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll.

Studji investigattivi fuq pazjenti b'CKD u HPT sekondarja li mhux qed jirċievu dijalisi indikaw li cinacalcet naqqas il-livelli ta' PTH b'ammont simili għal dak f'pazjenti b'ESRD u HPT sekondarja li qed jirċievu d-dijalisi. Izda, l-effikaċja, s-sigurtà, d-dożi ottimali u miri tal-kura ma ġewx stabbiliti fil-kura ta' pazjenti b'indeboliment renali qabel id-dijalisi. Dawl l-istudji juru li pazjenti b'CKD li mhux qegħdin fuq id-dijalisi, li jinghataw cinacalcet għandhom riskju mizjud ta' ipokalcimja meta mqabbla ma' pazjenti b'ESRD li qed jirċievu d-dijalisi li jinghataw cinacalcet, li jista' jkun minhabba livelli ta' kalċju fil-linja bażi aktar baxxi u/jew il-preżenza ta' idal ta' funzjoni tal-kliewi.

Karċinoma tal-paratiroidje u Iperparatiroidizmu Primarju

Fi studju kruċjali, 46 pazjent (29 b'karċinoma tal-paratiroidje u 17 b'HPT primarja (li kienu f'lejl jew li kellhom kontra-indikazzjonijiet għall-paratiroidektomija) irċewew cinacalcet sa 3 snin (medja ta' 328 ġurnata għall-pazjenti b'karċinoma tal-paratiroidje u medja ta' 347 ġurnata għall-pazjenti b'HPT primarja). Cinacalcet inghata f'firxa ta' dożi minn 30 mg darbtejn kuljum sa 90 mg erba daret kuljum. Il-mira primarja ta' l-istudju kienet tnaqqis tal-kalċju fis-serum ta' ≥ 1 mg/dL (≥ 0.25 mmol/l). F'pazjenti b'karċinoma tal-paratiroidje, il-medja tal-kalċju fis-serum naqset minn 14.1 mg/dl għal 12.4 mg/dl (3.5 mmol/l għal 3.1 mmol/l), filwaqt li f'pazjenti b'HPT primarja, il-livelli ta' kalċju fis-serum naqsu minn 12.7 mg/dl għal 10.4 mg/dl (3.2 mmol/l għal 2.6 mmol/l). Tmintax minn 29 pazjent (62%) b'karċinoma tal-paratiroidje u 15 minn 17-il individwu (88 %) b'HPT primarja laħqu tnaqqis tal-kalċju fis-serum ta' ≥ 1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għotja orali ta' Parareg, konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' cinacalcet tintlaħaq f'madwar sagħtejn sa 6 sigħat.

Ibbażat fuq paragun ta' bejn l-istudji, il-biodisponibilità assoluta ta' cinacalcet f'pazjenti sajma kienet stmata li hi madwar 20-25%. Għotja ta' Parareg ma' l-ikel wasslet għal zieda ta' madwar 50 – 80% fil-biodisponibilità ta' cinacalcet. Iz-ziediet fil-konċentrazzjoni ta' cinacalcet fil-plażma huma simili, ikun kemm ikun il-kontenut ta' xaham fl-ikel.

Wara l-assorbiment, konċentrazzjonijiet ta' cinacalcet jonqsu b'mod bifażiku b'*half-life* tal-bidu ta' madwar 6 sigħat u *half-life* terminali ta' 30 sa 40 siegħa. Livelli tal-medicina fi stat stabbli jintlaħqu f'7 ijiem b'akkumulazzjoni minima. L-AUC u C_{max} ta' cinacalcet jizjedu bejn wiehed u ieħor b'mod

linejari fuq il-firxa ta' dozi ta' 30 sa 180 mg darba kuljum. F'dozi oghla minn 200 mg, l-assorbiment kien saturat probabbilment minhabba li ma tantx huma solubili. Il-farmakokinetika ta' cinacalcet ma tinbidilix maż-żmien. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa gholi (madwar 1000 litru), b'hekk jindika distribuzzjoni estensiva. Madwar 97% ta' cinacalcet jintrabat tal-proteini fil-plażma u f'it li xejn jiġi distribwit fiċ-ċelloli l-homor tad-demm.

Cinacalcet jiġi metabolizzat minn bosta enzimi, primarjament CYP3A4 u CYP1A2 (il-kontribuzzjoni ta' CYP1A2 għadha ma ġietx ikkaratterizzata klinikament). Il-metaboliti principali fiċ-ċirkulazzjoni huma inattivi.

Ibbażat fuq taghrif *in vitro*, cinacalcet huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6, iżda f'koncentrazzjonijiet milhuqa klinikament, la huwa inibitur ta' enzimi ta' CYP ohra, inkluż CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A4, u lanqas induttur ta' CYP1A2, CYP2C19 u CYP3A4.

Wara għotja ta' doża radjutikkettjata ta' 75 mg lill-voluntiera b'saħħithom, cinacalcet kien metabolizzat malajr u estensivament permezz ta' ossidazzjoni u segwit minn konjugazzjoni. Tnehhija renali tal-metaboliti kienet ir-rotta primarja għall-eliminazzjoni tar-radjuattività. Madwar 80 % tad-doża kienet irkuprata fl-awrina u 15 % fl-ippurgar.

Anzjani: M'hemmx differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' cinacalcet minhabba l-età.

Insuffiċjenza Renali: Il-profil farmakokinetiku ta' cinacalcet f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa, moderata u severa, u daww fuq emodijalisi jew dijalisi tal-peritoneu, huwa komparabbli ma' dak f'voluntiera b'saħħithom.

Insuffiċjenza Epatika: Indeboliment epatiku hafif ma affettwax il-farmakokinetika ta' cinacalcet b'mod notevoli. Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC medja ta' cinacalcet kienet madwar darbtejn oghla f'individwi b'indeboliment moderat u madwar 4-darbiet oghla f'individwi b'indeboliment sever. F'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u sever, il-*half-life* medja ta' cinacalcet hija mtawwla bi 33% u 70% rispettivament. Ir-rabta ta' cinacalcet mal-proteini mhix affettwata minn funzjoni epatika indebolita. Minhabba li d-dozi huma ttitrati għal kull individwu ibbażat fuq parametri ta' sigurtà u effikaċja, mhux neċessarju aktar aġġustament fid-doża għall-individwi b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sess: Tnehhija ta' cinacalcet tista' tkun inqas fin-nisa milli fl-irġiel. Minhabba li d-dozi huma ttitrati għal kull individwu, mhux neċessarju aktar aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess.

Tfal u adolexxenti: Il-farmakokinetika ta' cinacalcet ma ġietx studjata f'pazjenti ta' età ta' < 18-il sena.

Tipjip: It-tnehhija ta' cinacalcet hija oghla f'min ipejjepp milli f'min ma jpejjeppx, probabbilment minhabba influżjoni ta' metabolizmu medjat minn CYP1A2. Jekk pazjent jieqaf jew jibda jpejjepp, il-livelli ta' cinacalcet fil-plażma jistgħu jinbidlu u jista' jkun neċessarju aġġustament fid-doża.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Cinacalcet ma kienx teratoġeniku fil-fniek meta ngħata f'doża li fuq bażi ta' l-AUC kienet 0.4 drabi id-doża massima tal-kura ta' HPT sekondarja fil-bniedem (180 mg kuljum). Fuq bażi ta' l-AUC, id-doża mhux teratoġenika fil-firien kienet 4.4 darbiet, id-doża massima għal HPT sekondarja. Ma kienx hemm effetti fuq il-fertilità fl-irġiel jew n-nisa f'esperimenzjonijiet sa 4 darbiet id-doża umana ta' 180 mg/kuljum (margini ta' sigurtà fil-popolazzjoni żgħira ta' pazjenti mogħtija id-doża klinikali massima ta' 360 mg kuljum tkun madwar nofs daww mogħtija hawn fuq).

F'firien tqal, fl-ogħla doża kien hemm tnaqqis żgħar fil-piż tal-ġisem u fl-ammont ta' ikel meħud. Tnaqqis fil-piż tal-feti deher fil-firien f'dozi fejn l-ommijiet kellhom ipokalcimja severa. Cinacalcet intwera li jaqşam il-barriera plaċentari fil-fniek.

Cinacalcet ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku jew karċinoġeniku. Il-margini ta' sigurtà minn studji tossikoloġiċi huma żgħar minhabba ipokalcimja li tillimita d-doża osservata f'mudelli ta' animali. Katarretti u opaċitajiet fil-lenti kienu osservati fl-istudji ta' tossikoloġija u karċenoġeniċità fil-firien b'doża ripetuta, iżda ma kienux osservati fil-klieb jew xadini jew fi studji kliniċi fejn il-formazzjoni tal-katarretti kienet issorveljata. Katarretti huma magħrufa li jseħħu fil-firien minhabba ipokalcimja.

Fi studji *in vitro*, valuri ta' IC_{50} għat-trasportatur ta' serotonin u tal-kanali K_{ATP} instabu li kienu 7 u 12 -il darba ikbar, rispettivament, mill- EC_{50} tar-riċettur li jhoss il-kalcju miġbura taħt l-istess kundizzjonijiet sperimentali. Ir-rilevanza klinika mhux magħrufa, iżda, il-potenzjal għal cinacalcet biex jahdem fuq dawn il-miri sekondarji ma jistax jiġi eskluż kompletament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-Pillola

Pre-gelatinised starch (maize)
Microcrystalline cellulose
Povidone
Crospovidone
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Rita tal-Pillola

Carnauba Wax
Opadry II aħdar: (Lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide (E171), glycerol triacetate, FD&C Blu (E132), iron oxide isfar (E172))
Opadry ċar: (Hypromellose, macrogol)
Opacode iswed, linka għall-istampar: (Shellac glaze (shellac), iron oxide iswed (E172))

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idur ta' jieb il-prodott mediċinali

Folja: Erba' snin.
Flixxun: Erba' snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott ma jinhtiegħ kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folja ta' Aclar/PVC/PVAc/Aluminju li fiha 14-il pillola. Daqsijiet tal-pakketti ta' folja waħda (14-il pillola), żewġ folji (28 pillola), 6 folji (84 pillola) f'kull kartuna.

Flixxun ta' High Density Polyethylene (HDPE) b'ċilindru ta' dessicant u kolja tal-polyester, u tapp tal-polypropylene li ma jinfetax faċilment mit-tfal b'sigill ta' induzzjoni, ippakkjat go kartuna. Kull flixxun fih 30 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

22 ta' Ottubru 2004

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-mediċini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANNESS II

- A. DETENTURTA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

- **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fuq is-Suq (MAH) għandu jassigura li s-sistema ta' Farmakovigilanza, kif dettaljata fil-verżjoni 2 ippreżentata f'Modulu 1.8.1. ta' l-Applikazzjoni għal l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, qegħda f'potha u qed taħdem qabel u waqt li l-prodott qiegħed fuq is-suq.

Pjan ta' Mmaniġġjar ta' Riskju

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fuq is-Suq (MAH) jikkommetti ruhu li jwettaq l-istudji u l-attivitajiet mizjuda ta' farmakovigilanza kif dettaljat fil-Pjan ta' Farmakovigilanza, kif miftiehem fil-verżjoni tad-9 ta' Novembru 2007 tal-Pjan ta' Mmaniġġjar ta' Riskju (RMP) ippreżentata f'Modulu 1.8.2. ta' l-Applikazzjoni għal l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kull tiġdid sussegwenti ta' l-RMP kif miftiehem mis-CHMP.

Skond il-Linji Gwida tas-CHMP dwar is-Sistemi ta' Mmaniġġjar ta' Riskju għall-prodotti mediċinali għal użu fuq-oniedem, l-RMP aġġornat għandu jingħata fl-istess hin tar-Rapport Perjodiku aġġornat dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jingħata:

- Meta jiġi rċevut tagħrif ġdid li jista' jaffettwa l-Ispesifikazzjonijiet ta' Sigurtà kurrenti, l-Pjan ta' Farmakovigilanza jew l-attivitajiet li jnaqqsu r-riskju
- F'60 ġurnata minn meta tintlaħaq mira importanti (farmakovigilanza jew tnaqqis ta' riskju)
- Meta mitlub mill-EMA

Medicinal product no longer authorised

ANNESS III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Medicinal product no longer authorised

A. TIKKETTA

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 30 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 30 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
84 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/293/001 – Kaxxa b'14 –il pillola
EU/1/04/293/002 – Kaxxa bi 28 pillola
EU/1/04/293/003 – Kaxxa bi 84 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Parareg 30 mg pillola
Cinacalcet

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUC
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 30 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 30 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA U/TWISSIJIET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

MS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/292/001 – Kaxxa b'14 –il pillola
EU/1/04/292/002 – Kaxxa bi 28 pillola
EU/1/04/292/003 -Kaxxa bi 84 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 30 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 30 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/293/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 60 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 60 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
84 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/292/005 – Kaxxa b' 14 –il pillola
EU/1/04/292/006 – Kaxxa bi 28 pillola
EU/1/04/292/007 - Kaxxa bi 84 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAJL

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Parareg 60 mg pillola
Cinacalcet

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

Medicinal product no longer authorised

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 60 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 60 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/293/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 60 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 60 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/293/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 90 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 90 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola
28 pillola
84 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA U/TA' SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/292/009 – Kaxxa b'14 –il pillola
EU/1/04/292/010 – Kaxxa bi 28 pillola
EU/1/04/292/011 - Kaxxa bi 84 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Parareg 90 mg pillola
Cinacalcet

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUC
--

Dompé Biotec S.p.A.

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

Medicinal product no longer authorised

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 90 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 90 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/293/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Parareg 90 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 90 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Lactose monohydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/04/293/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

Parareg 30 mg pilloli miksija b'rita
Parareg 60 mg pilloli miksija b'rita
Parareg 90 mg pilloli miksija b'rita
Cinacalcet

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Din il-medicina giet moghtija lilek. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'għadux imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Parareg u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Parareg
3. Kif għandek tiehu Parareg
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Parareg
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU PARAREG U GĦALXIEX JINTUŻA

Parareg jahdem billi jikkontrolla l-livell ta' l-ormon tal-paratirojde (PHT), tal-kalcju u tal-fosforu fil-ġisem tieghek. Jintuża biex jikkura problemi ta' organi magħrufa bħala glandoli paratirojdi. Il-paratirojdi huma erba' glandoli żgħira fl-għonq, hdejn il-glandola tat-tirojde li jipproduċu l-ormon tal-paratirojde (PTH).

Parareg jintuża:

- għall-kura ta' iperparatirojdiżmu sekondarju f'pazjenti b'mard tal-kliewi fuq dijaliżi.
- biex inaqqas livell għolja ta' kalcju fid-demem (iperkalcimja) f'pazjenti b'kanċer tal-paratirojde
- biex inaqqas livell għolja ta' kalcju fid-demem (iperkalcimja) f'pazjenti b'iperparatirojdiżmu primarju li għad għandhom livell għolja ta' kalcju fid-demem wara t-tnehhija tal-glandola tal-paratirojde jew meta tnehhija tal-glandola mhix possibbli.

F'iperparatirojdiżmu primarju u sekondarju jigi magħmul wisq PHT mill-paratirojdi. Dan jista' jinkawża telf ta' kalcju mill-għadam, li jista' jwassal għall-uġiġh fl-għadam u ksur, problemi bil-kanali tad-demem u tal-qalb, ġebel fil-kliewi, mard mentali u koma.

2. QABEL MA TIEHU PARAREG

Tiehux Parareg

- **TIEHUX** Parareg jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal cinacalcet jew sustanzi oħra ta' Parareg.

Oqghod attent hafna b'Parareg

Qabel ma tibda tiehu Parareg, għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew jekk qatt kellek

- **aċċessjonijiet** (attakk epilettiku jew konvulzjonijiet). Ir-riskju li jkollok aċċessjonijiet huwa akbar jekk kellek minnhom qabel;
- **problemi tal-fwied**

Waqt kura b'Parareg, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk tibda jew tieqaf tpejjep, minhabba li dan jista' jaffettwa il-mod kif tahdem Parareg.

Meta tiehu mediċini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi mediċini ohra, anki daww minghajr riċetta.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tiehu l-mediċini li ġejjin:

Dawn jistgħu jaffettwaw kif jahdem Parareg:

- mediċini wżati għall-kura ta' **infezzjonijiet tal-ġilda u tal-fungu** (ketconazole, itraconazole, voriconazole); ritonavir, jew rifampicin, għax dawn jistgħu jaffettwaw kif jahdem Parareg;
- anti-bijotiċi wżati għall-kura ta' **infezzjonijiet ikkawżati mill-batterji** (telithromycin, rifampicin);
- mediċina wżata għall-kura ta' infezzjoni tal-**HIV** u **AIDS** (ritonavir),

Parareg jista' jaffettwa kif jahdmu dawn li ġejjin:

- mediċini wżati għall-kura tad-**depressjoni** (amitriptyline, desipramine, nortriptyline, clomipramine u fluvoxamine);
- mediċini wżati għall-kura ta' **tibdil fir-rata tal-qalb** (flecainide u propafenone);
- mediċini wżati għall-kura ta' **pressjoni għolja tad-demm** (metoprolol meta mogħti għall-insuffiċjenza tal-qalb);
- anti-bijotiċi wżati għall-kura ta' **infezzjonijiet ikkawżati mill-batterji** (ciprofloxacin).

Meta tiehu Parareg ma' l-ikel u ma' xorb

Parareg għandu jittiehed ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel.

Tqala u Treddigh

Dejjem għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tippjana li tohroġ tqila. Parareg ma ġiex studjat f'nisa tqal. F'laż ta' tqala, it-tabib tiegħek jista' jiddeċidi li jimmodifika il-kura tiegħek, minhabba li Parareg tista' tagħmel hsara lill-fetu.

Mhux magħruf jekk Parareg johroġ fil-halib uman. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew il-kura b'Parareg.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Parareg m'għandux jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Madanakollu huwa rrakkomandat li tistenna u tara kif thossok wara li tiehu Parareg, qabel ma issuq jew thaddem magni.

Jekk ghandek intolleranza ghal xi zokkrijiet

Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel ma tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. KIF GHANDEK TIEHU PARAREG

Tfal taht l-età ta' 18-il sena m'għandhomx jiehdu Parareg.

Dejjem ghandek tiehu Parareg skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tieghek ser jgħidlek kemm ghandek tiehu Parareg.

Parareg għandu jittiehed mill-halq, ma' l-ikel jew ftit wara l-ikel. Il-pilloli għandhom jittiehdu stah u m'għandhomx jinqasmu.

It-tabib tieghek se jiehdu kampjuni tad-demem regolari waqt il-kura biex jissorvelja l-progress tieghek u ser jaġġusta id-doża tieghek skond il-bżonn.

Jekk qed tiġi kkrat għall-iperparatirojdiżmu sekondarju

Generalment id-doża tal-bidu ta' Parareg hija 30 mg (pillola waħda) darba kuljum.

Jekk qed tiġi kkurat għall-kanċer fil-paratirojde jew għall-iperparatirojdiżmu primarju

Generalment id-doża tal-bidu ta' Parareg hija 30 mg (pillola waħda) darbtejn kuljum.

Jekk tiehu Parareg aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar Parareg milli suppost għandek tkellem lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Parareg

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk insejt doża ta' Parareg, għandek tiehu id-doża li jmiss bħas-soltu.

Jekk għandek xi mistoqsijiet oħra dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina oħra, Parareg jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Effetti sekondarji komuni hafna (osservati f'aktar minn 1 minn kull 10 persuni li jiehdu Parareg):

- tqalligh u rimettar, dawn l-effetti sekondarji normalment huma hfief u ma jdumux hafna.

Effetti sekondarji komuni (osservati f'aktar minn 1 minn kull 100 persuna li jiehdu Parareg):

- sturdament
- sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż (parasteżija)
- telf ta' l-aptit (anoressija)
- uġigh fil-muskoli (majalgja)
- debbulizza (astenja)
- raxx
- tnaqqis fil-livelli ta' testosterone

Effetti sekundarji mhux komuni (osservati f'aktar minn 1 minn kull 1000 persuna li jiehdu Parareg):

- aċċessjonijiet
- indigestjoni (dispepsja)
- dijarea
- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)

Jekk xi wiehed mill-effetti sekundarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekundarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk jibda jkollok tnemnim jew tingiż madwar il-halq, ugiġh fil-muskoli jew bughawwiġ u aċċessjonijiet **għandek tghid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Dawn jistghu jkunu sinjali li l-livelli tal-kalcju tiegħek huma baxxi wisq (ipokalcimja).

Wara li hađu Parareg numru żgħir hafna ta' pazjenti b' insuffiċjenza tal-qalb kellhom irkada ta' kundizzjoni. Pressjoni baxxa (ipotensjoni) giet osservata ukoll f' numru żgħir hafna ta' dawn il pazjenti. Peress li ġew osservati numru hekk żgħir ta' kazijiet, mhux magħruf jekk dawn humix minhabba Parareg, jew le.

5. KIF TAHŻEN PARAREG

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhrix mit-tfal.

Dan il-prodott mediċinali ma jehtieġx kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Tużax Parareg wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa ta' barra u fuq il-folja wara JIS. Id-Data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

(jew) Tużax Parareg wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa ta' barra u fuq il-flixxun

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għankekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Parareg:

Is-sustanza attiva hi cinacalcet. Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg, 60 mg jew 90 mg ta' cinacalcet (bħala hydrochloride).

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Pre-gelatinised maize starch
- Microcrystalline cellulose
- Povidone
- Crospovidone
- Magnesium stearate
- Colloidal anhydrous silica.

Il-pilloli huma miksija b':

- Carnauba wax
- Opadry aħdar (li fih lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide (E171), glycerol triacetate, FD&C Blu (E132), iron oxide isfar (E172))
- Opadry ċar (fih hypromellose, macrogol)

Il-linka għall-istampar fiha: shellac glaze, iron oxide iswed (E172).

Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:

Parareg hija pillola ħadra ċara, miksija b'rita. Għandhom għamla ovali u "30", "60" jew "90" stampat fuq naha u "Amgen" fuq in-naha l-oħra.

Parareg huwa disponibbli f'folji b'pilloli miksija b'rita ta' 30 mg, 60 mg jew 90 mg. Kull pakkett ta' folji fih 14, 28 jew 84 pillola f'kartuna.

Parareg huwa disponibbli fi fliexken b'pilloli miksija b'rita ta' 30 mg, 60 mg jew 90 mg, ġo kartuna. Kull flixxun fih 30 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

Manifattur:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>