

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mimpara 30 mg filmsko obložene tablete
Mimpara 60 mg filmsko obložene tablete
Mimpara 90 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mimpara 30 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 2,74 mg laktoze.

Mimpara 60 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 60 mg cinakalceta (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 5,47 mg laktoze.

Mimpara 90 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 90 mg cinakalceta (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 8,21 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Mimpara 30 mg filmsko obložene tablete

Svetlo zelena, ovalna (približno 9,7 mm dolga in 6,0 mm široka), filmsko obložena tableta z oznako "AMG" na eni strani in "30" na drugi strani.

Mimpara 60 mg filmsko obložene tablete

Svetlo zelena, ovalna (približno 12,2 mm dolga in 7,6 mm široka), filmsko obložena tableta z oznako "AMG" na eni strani in "60" na drugi strani.

Mimpara 90 mg filmsko obložene tablete

Svetlo zelena, ovalna (približno 13,9 mm dolga in 8,7 mm široka), filmsko obložena tableta z oznako "AMG" na eni strani in "90" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekundarni hiperparatiroidizem

Odrasli

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma (HPT) pri odraslih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju.

Pediatrična populacija

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma (HPT) pri otrocih, starih 3 leta ali več, s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju, ki sekundarnega HPT nimajo ustrezno urejenega z običajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Mimpara je mogoče uporabiti v terapevtski shemi, ki vključuje vezalce fosfatov in/ali sterole vitamina D, kot je primerno (glejte poglavje 5.1).

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem pri odraslih

Zmanjšanje hiperkalcemije pri odraslih bolnikih s:

- paratiroidnim karcinomom.
- primarnim hiperparatiroidizmom, pri katerih bi bila glede na koncentracijo kalcija v serumu indicirana paratiroidektomija (kot je opredeljeno v ustreznih smernicah za zdravljenje), a ta pri njih ni klinično primerna ali je kontraindicirana.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Sekundarni hiperparatiroidizem

Odrasli in starejši (> 65 let)

Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 30 mg enkrat na dan. Zdravilo Mimpara titrirajte na 2 do 4 tedne do največjega odmerka 180 mg enkrat na dan, tako da pri bolnikih na dializi dosežete ciljno koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH) med 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) izmerjeno s testom intaktnega PTH (iPTH). Med zadnjim odmerkom zdravila Mimpara in meritvijo koncentracije PTH mora miniti vsaj 12 ur. Upoštevati je treba veljavne smernice za zdravljenje.

PTH je treba izmeriti od 1 do 4 tedne po začetku zdravljenja oz. prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara. Med vzdrževalnim zdravljenjem je treba PTH kontrolirati približno na 1-3 mesece. Za merjenje koncentracije PTH je mogoče uporabiti intaktni PTH (iPTH) ali biointaktni PTH (biPTH); zdravljenje z zdravilom Mimpara ne spremeni razmerja med iPTH in biPTH.

Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo kalcija v serumu

Meriti in nadzirati je treba koncentracijo korigiranega kalcija v serumu, le-ta mora biti pred uporabo prvega odmerka zdravila Mimpara na spodnji meji normalnega območja ali nad njo (glejte poglavje 4.4). Razpon normalne koncentracije kalcija se lahko razlikuje glede na metodo, ki jo uporablja vaš lokalni laboratorij.

Med titriranjem odmerka pogosto kontrolirajte koncentracijo kalcija v serumu; prav tako jo kontrolirajte v 1 tednu po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba koncentracijo kalcija v serumu izmeriti približno enkrat na mesec. V primeru, da se koncentracija korigiranega kalcija v serumu zniža pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in/ali se pojavijo simptomi hipokalcemije, je priporočljivo sledeče ukrepanje:

Koncentracija korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije	Priporočila
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali prisotnost kliničnih simptomov hipokalcemije	Za zvišanje kalcija v serumu je mogoče glede na klinično presojo uporabiti vezalce fosfatov, ki vsebujejo kalcij, sterole vitamina D in/ali prilagoditev koncentracije kalcija v dializni tekočini.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali persistentni simptomi hipokalcemije kljub poskusom za zvišanje kalcija v serumu	Zmanjšajte ali zadržite odmerek zdravila Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali persistentni simptomi hipokalcemije, vitamina D pa ni mogoče zvišati	Odložite uporabo zdravila Mimpara, dokler koncentracija kalcija v serumu ne doseže 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) in/ali dokler simptomi hipokalcemije ne izginejo. Zdravljenje je treba ponovno začeti z naslednjim najnižjim odmerkom zdravila Mimpara.

Pediatrična populacija

Preden se uporabi prvi odmerek zdravila Mimpara, mora biti koncentracija korigiranega kalcija v serumu v zgornjem razponu ali nad referenčnim intervalom, ki je specifičen za starost, ter skrbno nadzirana (glejte poglavje 4.4). Razpon normalnih vrednosti kalcija se razlikuje glede na metodo, ki jo uporablja vaš lokalni laboratorij, in glede na bolnikovo/otrokovo starost.

Priporočeni začetni odmerek za otroke v starosti od ≥ 3 let do < 18 let je ≤ 0,20 mg/kg enkrat na dan na podlagi bolnikove puste telesne mase (glejte preglednico 1).

Odmerek je mogoče povečati, da bi dosegli želeno ciljno območje iPTH. Odmerek je treba povečevati zaporedno po razpoložljivih ravneh odmerka (glejte preglednico 1) in ne pogosteje kot na vsake 4 tedne. Odmerek je mogoče povečati do največjega odmerka 2,5 mg/kg/dan in celotni dnevni odmerek ne sme preseči 180 mg.

Preglednica 1: Dnevni odmerek zdravila Mimpara pri pediatričnih bolnikih

Bolnikova pusta telesna masa (kg)	Začetni odmerek (mg)	Zaporedne ravni odmerka, ki so na voljo (mg)
od 10 do < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 in 15
≥ 12,5 do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 in 30
≥ 25 do < 36	5	5; 10; 15; 30 in 60
≥ 36 do < 50		5; 10; 15; 30; 60 in 90
≥ 50 do < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 in 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 in 180

Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo PTH

Med odmerjanjem zdravila Mimpara in meritvijo koncentracije PTH mora miniti vsaj 12 ur, iPTH pa je treba izmeriti od 1 do 4 tedne po uvedbi ali prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara.

Odmerek je treba glede na iPTH prilagoditi takole:

- Če je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) in \geq 100 pg/ml (10,6 pmol/l), zmanjšajte odmerek zdravila Mimpara na naslednji nižji odmerek.
- Če je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), prenehajte zdravljenje z zdravilom Mimpara; zdravljenje z zdravilom Mimpara znova začnite z naslednjim nižjim odmerkom, ko je iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Če je prekinitev zdravljenja z zdravilom Mimpara trajala več kot 14 dni, zdravljenje znova začnite s priporočenim začetnim odmerkom.

Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo kalcija v serumu

Kalcij v serumu je treba izmeriti v obdobju 1 tedna po začetku zdravljenja oz. po prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara.

Ko je vzdrževalni odmerek določen, je koncentracijo kalcija v serumu priporočljivo meriti vsak teden. Koncentracijo kalcija v serumu je treba pri pediatričnih bolnikih vzdrževati v normalnem območju. Če se koncentracija kalcija v serumu zniža pod normalno območje, ali če se pojavijo simptomi hipokalcemije, je treba uporabiti ustrezno prilagoditev odmerka, kot prikazuje preglednica 2 spodaj:

Preglednica 2: Prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih, starih od \geq 3 let do < 18 let

Vrednost korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije	Priporočila za odmerjanje
Korigirani kalcij v serumu je na spodnji meji za starost normalnega območja ali pod njo <u>ali</u> če se pojavijo simptomi hipokalcemije, ne glede na koncentracijo kalcija	Prenehajte zdravljenje z zdravilom Mimpara.* Uporabite dodatke kalcija, vezalce fosfatov, ki vsebujejo kalcij, in/ali sterole vitamina D, kot je klinično indicirano.
Korigirani celotni kalcij v serumu je nad spodnjo mejo za starost normalnega območja <u>in</u> simptomi hipokalcemije so izginili	Znova začnite zdravljenje z naslednjim nižjim odmerkom. Če je prekinitev zdravljenja z zdravilom Mimpara trajala več kot 14 dni, zdravljenje znova začnite s priporočenim začetnim odmerkom. Če je bolnik pred prekinitvijo zdravljenja prejemal najmanjši odmerek (1 mg/dan), zdravljenje znova začnite s tem odmerkom (1 mg/dan).

*V primeru prenehanja uporaba zdravila je treba korigirani kalcij v serumu izmeriti v 5 do 7 dneh.

Varnost in učinkovitost zdravila Mimpara za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri otrocih, mlajših od 3 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Prehod z etelkalcetida na zdravilo Mimpara

Prehoda z etelkalcetida na zdravilo Mimpara in ustreznega obdobja izpiranja pri bolnikih niso raziskali. Pri bolnikih, ki so se prenehali zdraviti z etelkalcetidom, se zdravila Mimpara ne sme uvesti tako dolgo, dokler niso opravljeni vsaj trije nadaljnji postopki hemodialize. Takrat je treba izmeriti koncentracijo kalcija v serumu. Pred uvedbo zdravila Mimpara se prepričajte, da je koncentracija kalcija v serumu v normalnem območju (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

Odrasli in starejši (> 65 let)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Mimpara za odrasle je 30 mg dvakrat na dan. Odmerjanje zdravila Mimpara je treba titrirati na 2 do 4 tedne z zaporednimi odmerki 30 mg dvakrat na dan, 60 mg dvakrat na dan, 90 mg dvakrat na dan in 90 mg trikrat ali štirikrat na dan, kot je potrebno za znižanje koncentracije kalcija v serumu na zgornjo mejo normalnega območja ali pod njo. Največji odmerek, uporabljen v kliničnih preskušanjih, je bil 90 mg štirikrat na dan.

Kalcij v serumu je treba izmeriti v roku 1 tedna po začetku zdravljenja oz. prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba kalcij v serumu meriti na 2 do 3 mesece. Po titriranju do največjega odmerka zdravila Mimpara kalcij v serumu redno kontrolirajte; če zdravilo ne ohranja klinično pomembnega znižanja kalcija v serumu, pride v poštev prenehanje zdravljenja z zdravilom Mimpara (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Mimpara za zdravljenje paratiroidnega karcinoma in primarnega hiperparatiroidizma pri otrocih nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Okvara jeter

Začetnega odmerka ni treba spremeniti. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je treba zdravilo Mimpara uporabljati previdno, zdravljenje pa je treba med titriranjem odmerka in nadaljevanjem zdravljenja natančno nadzirati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete je treba vzeti cele in se jih ne sme zgristi, zdrobiti ali deliti.

Zdravilo Mimpara je priporočljivo vzeti s hrano ali kmalu po jedi, kajti študije so pokazale, da je biološka uporabnost cinakalceta večja, če ga vzamemo skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Mimpara je na voljo tudi v obliki zrnca za pediatrično uporabo. Otroci, ki potrebujejo odmerke, manjše od 30 mg, in otroci, ki ne morejo pogoltniti tablet, morajo dobiti zdravilo Mimpara v obliki zrnca.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hipokalcemija (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kalcij v serumu

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mimpara, so bili opisani življenjsko ogrožajoči dogodki in smrtni izidi, povezani s hipokalcemijo. Med znaki hipokalcemije so lahko parestezije, mialgije, krči, tetanija in konvulzije. Znižanja kalcija v serumu lahko tudi podaljšajo interval QT, to pa lahko povzroči ventrikularno aritmijo zaradi hipokalcemije. Pri bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom, so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularni aritmiji (glejte poglavje 4.8). Potrebna je previdnost pri bolnikih, ki imajo druge dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so bolniki z znanim prirojenim sindromom dolgega intervala QT ali bolniki, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT.

Ker cinakalcet znižuje kalcij v serumu, je treba bolnike natančno nadzirati glede hipokalcemije (glejte poglavje 4.2). Kalcij v serumu je treba izmeriti v 1 tednu po začetku zdravljenja ali prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara.

Odrasli

Zdravljenja z zdravilom Mimpara se ne sme začeti pri bolnikih, ki imajo kalcij v serumu (korigiran za albumin) pod spodnjo mejo normalnega območja.

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki so se zdravili z dializo in so prejeli zdravilo Mimpara, je imelo približno 30 % bolnikov vsaj eno vrednost kalcija v serumu manj kot 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrična populacija

Zdravilo Mimpara se sme uvesti za zdravljenje sekundarnega HPT pri otrocih, starih ≥ 3 let, s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju, ki sekundarnega HPT nimajo ustrezno urejenega z običajnim zdravljenjem, le če imajo kalcij v serumu v zgornjem razponu ali nad referenčnim intervalom, ki je specifičen za starost.

Med zdravljenjem s cinakalcetom natančno kontrolirajte koncentracijo kalcija v serumu (glejte poglavje 4.2) in bolnikovo komplanco. Če sumite, da komplanca ni ustrezna, ne uvajajte zdravljenja s cinakalcetom in ne večajte odmerka.

Pred uvedbo cinakalceta in med zdravljenjem upoštevajte tveganja in koristi zdravljenja ter bolnikovo zmožnost za upoštevanje priporočil glede nadzora in obvladovanja tveganja za hipokalcemijo.

Pediatrične bolnike in/ali osebe, ki zanje skrbijo, seznanite s simptomi hipokalcemije in s pomembnostjo upoštevanja navodil glede kontrol kalcija v serumu, glede odmerjanja zdravila in glede načina njegove uporabe.

Bolniki s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo

Cinakalcet ni indiciran za bolnike s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo. V raziskovalnih študijah se je pokazalo, da je pri odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo, prejemajo pa cinakalcet, tveganje za hipokalcemijo (koncentracije kalcija v serumu $< 8,4$ mg/dl [2,1 mmol/l]) večje v primerjavi z bolniki s kronično boleznijo ledvic, ki se zdravijo z dializo in prejemajo cinakalcet. Vzrok bi lahko bile nižje izhodiščne koncentracije kalcija v serumu in/ali preostalo delovanje ledvic.

Konvulzije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mimpara, so poročali o primerih konvulzij (glejte poglavje 4.8). Prag za konvulzije se zniža s pomembnim znižanjem koncentracije kalcija v serumu. Zato je treba bolnikom, ki prejemajo zdravilo Mimpara, natančno kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu, to pa še posebej velja za bolnike z anamnezo konvulzivnih motenj.

Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščenja

Poročali so o hipotenziji in/ali poslabšanju srčnega popuščenja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca. Pri teh primerih vzročne povezave s cinakalcetom ni bilo mogoče popolnoma izključiti, povzročal bi jih lahko preko znižanih koncentracij kalcija v serumu. (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravilo Mimpara je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo kakšna druga zdravila, ki znižujejo kalcij v serumu. Natančno kontrolirajte kalcij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Mimpara, ne smejo dobiti etelkalcetida. Sočasna uporaba lahko povzroči hudo hipokalcemijo.

Splošno

Adinamična bolezen kosti se lahko pojavi, če je koncentracija PTH kronično zavrta pod približno 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (merjeno s testom iPTH). Če se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mimpara, koncentracija PTH zniža pod priporočeno ciljno območje, zmanjšajte odmerek zdravila Mimpara in/ali sterolov vitamina D ali prekinite terapijo.

Koncentracija testosterona

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic je koncentracija testosterona pogosto pod normalnim območjem. V klinični študiji odraslih bolnikov s končno odpovedjo ledvic na dializi se je koncentracija prostega testosterona po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Mimpara znižala za mediano 31,3 %, po 6 mesecih uporabe placeba pa za mediano 16,3 %. Odprto podaljšanje te študije med 3-letnim obdobjem ni pokazalo dodatnega znižanja koncentracije prostega in celotnega testosterona pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Mimpara. Klinični pomen teh znižanj testosterona v serumu ni znan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (razvrstitev po Child-Pughu) obstaja možnost za 2- do 4-kratno zvišanje koncentracije cinakalceta v plazmi. Zato je treba zdravilo Mimpara pri teh bolnikih uporabljati previdno, zdravljenje pa natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Laktoza

Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki zmanjšajo koncentracijo kalcija

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki zmanjšujejo koncentracijo kalcija v serumu, in zdravila Mimpara lahko poveča tveganje za hipokalcemijo (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki prejemajo zdravilo Mimpara, ne smejo dobiti etelkalcetida (glejte poglavje 4.4).

Vpliv drugih zdravil na cinakalcet

Cinakalcet se deloma presnovi z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola (močnega zaviralca CYP3A4) dvakrat na dan je povzročila približno 2-kraten porast koncentracije cinakalceta. Če bolnik, ki dobiva zdravilo Mimpara, začne ali preneha uporabljati terapijo z močnim zaviralcem tega encima (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, telitromicinom, vorikonazolom, ritonavirjem) ali njegovim induktorjem (npr. rifampicinom), je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila Mimpara.

Podatki *in vitro* kažejo, da se cinakalcet deloma presnavlja s CYP1A2. Kajenje inducira CYP1A2; očistek cinakalceta pri kadilcih je za 36-38 % večji kot pri nekadilcih. Učinek zaviralcev CYP1A2 (npr. fluvoksamina, ciprofloksacina) na koncentracijo cinakalceta v plazmi ni raziskan. Prilagoditve odmerka so lahko potrebne, če bolnik začne kaditi ali opusti kajenje; enako velja po uvedbi ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP1A2.

Kalcijev karbonat

Sočasna uporaba kalcijevega karbonata (posamičen 1.500 mg odmerek) ni spremenila farmakokinetike cinakalceta.

Sevelamer

Sočasna uporaba sevelamera (2.400 mg trikrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko cinakalceta.

Pantoprazol

Sočasna uporaba pantoprazola (80 mg na dan) ni spremenila farmakokinetike cinakalceta.

Vpliv cinakalceta na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je močan zaviralec CYP2D6. Če bolnik dobiva zdravilo Mimpara sočasno z individualno titriranimi učinkovinami, ki imajo ozek terapevtski indeks in se pretežno presnavljajo s CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol,

dezipramin, nortriptilin, klomipramin), je lahko potrebna prilagoditev odmerka sočasno uporabljenih zdravil.

Dezipramin: Sočasna uporaba 90 mg cinakalceta enkrat na dan in 50 mg dezipramina (tricikličnega antidepresiva, ki se primarno presnavlja s CYP2D6) je pri izrazitih metabolizatorjih s CYP2D6 izpostavljenost dezipraminu povečala značilno, in sicer za 3,6-krat (90 % IZ: 3,0, 4,4).

Dekstrometorfani: Večkratni odmerki 50 mg cinakalceta so pri izrazitih metabolizatorjih s CYP2D6 povečali AUC 30 mg dekstrometorfana (ki se primarno presnavlja s CYP2D6) za 11-krat.

Varfarin: Večkratni peroralni odmerki cinakalceta niso vplivali na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina (merjeno s protrombinskim časom in faktorjem strjevanja VII).

Dejstvo, da cinakalcet ne vpliva na farmakokinetiko R- in S-varfarina in da večkratno odmerjanje pri bolnikih ne povzroči avtoindukcije, kaže, da cinakalcet pri človeku ne inducira CYP3A4, CYP1A2 ali CYP2C9.

Midazolam: Sočasna uporaba cinakalceta (90 mg) s peroralnim midazolamom (2 mg), ki je substrat CYP3A4 in CYP3A5, ni spremenila farmakokinetike midazolama. Ti podatki nakazujejo, da naj cinakalcet ne bi vplival na farmakokinetiko tistih skupin zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 in CYP3A5, kot so nekateri imunosupresivi, vključno s ciklosporinom in takrolimusom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi cinakalceta pri nosečnicah ni kliničnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, porod ali postnatalni razvoj. V študijah na brejih podganah in kunkah niso opazili embrionalnih/fetalnih toksičnih učinkov, razen zmanjšane telesne mase plodov pri podganah ob odmerkih, ki so jih spremljali toksični učinki pri samicah-materah (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Mimpara naj bi med nosečnostjo uporabljati le, če možne koristi upravičujejo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cinakalcet pri človeku izloča v materino mleko. V mleko doječih podgan se cinakalcet izloča z velikim razmerjem med mlekom in plazmo. Po natančni oceni koristi in tveganj se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi prenehanje zdravljenja z zdravilom Mimpara.

Plodnost

Kliničnih podatkov v zvezi z učinkom cinakalceta na plodnost ni. Pri študijah na živalih učinkov na plodnost ni bilo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Mimpara ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj so bolniki, ki so jemali to zdravilo, poročali o omotici in konvulzijah (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželene učinki

Povzetek varnostnega profila

Sekundarni hiperparatiroidizem, paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

Na osnovi razpoložljivih podatkov o bolnikih, ki so cinakalcet prejeli v študijah, kontroliranih s placebom, in študijah z enim krakom, sta bila najpogosteje poročana neželena učinka navzea in

bruhanje. Pri večini bolnikov sta bila navzea in bruhanje blaga do zmerna huda in prehodne narave. Navzea in bruhanje sta bila glavna razloga za prenehanje zdravljenja, ki je bilo posledica neželenih učinkov.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki jih je na podlagi ocene najboljših dokazov o vzročnosti vsaj možno pripisati zdravljenju s cinakalcetom iz študij, kontroliranih s placebom, in študij z enim krakom, so navedeni spodaj ob upoštevanju sledečega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Pogostnosti neželenih učinkov iz kontroliranih kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila so:

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	pogosti*	preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija zmanjšanje apetita
Bolezni živčevja	pogosti	konvulzije [†] omotica parestezija glavobol
Srčne bolezni	neznana pogostnost*	poslabšanje srčnega popuščanja [†] podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije [†]
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	okužba zgornjih dihal dispneja kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea bruhanje
	pogosti	dispepsija driska bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha zaprtost
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija spazmi mišic bolečine v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
Preiskave	pogosti	hipokalcemija [†] hiperkalemija znižane koncentracije testosterona [†]

[†] glejte poglavje 4.4

* glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov"

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne reakcije

Med uporabo zdravila Mimpara v obdobju trženja zdravila so bile ugotovljene preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom in urtikarijo. Pogostnosti posameznih prednostnih izrazov, vključno z angioedemom in urtikarijo, ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščanja

Med varnostnim spremljanjem v obdobju trženja zdravila so bila pri bolnikih, ki so imeli okvarjeno delovanje srca in so se zdravili s cinakalcetom, poročila o idiosinkratičnih primerih hipotenzije in/ali poslabšanja srčnega popuščanja. Njune pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalciemije

Med uporabo zdravila Mimpara v obdobju trženja zdravila sta bili ugotovljeni podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalciemije; njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Mimpara za zdravljenje sekundarnega HPT pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializnem zdravljenju so ocenili v dveh randomiziranih kontroliranih študijah in v eni študiji z eno samo skupino (glejte poglavje 5.1). Med vsemi pediatričnimi preiskovanci, ki so bili izpostavljeni cinakalcetu v kliničnih študijah, se je pri 19 (24,1 %; 64,5 na 100 preiskovanec-let) kot neželeni učinek vsaj enkrat pojavila hipokalciemija. Pri bolniku s hudo hipokalciemijo v pediatričnem kliničnem preskušanju so poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Mimpara naj bi pri pediatričnih bolnikih uporabljali le, če možne koristi upravičujejo možno tveganje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Z dializo zdravljeni odrasli bolniki so dobivali odmerke, titrirane do 300 mg enkrat na dan, brez neželenih učinkov. V klinični študiji so pri pediatričnem bolniku, zdravljenem z dializo, predpisali dnevni odmerek 3,9 mg/kg, ki je nato doživel blago bolečino v želodcu, navzeo in bruhanje.

Prevelik odmerek zdravila Mimpara lahko povzroči hipokalciemijo. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov hipokalciemije, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Cinakalcet je močno vezan na beljakovine, zato hemodializa za zdravljenje prevelikega odmerka ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za uravnavanje homeostaze kalcija, paratiroideo zavirajoče učinkovine, oznaka ATC: H05BX01.

Mehanizem delovanja

Glavni regulator izločanja PTH so receptorji, ki zaznavajo kalcij, na površini glavnih celic občutnic. Cinakalcet je kalcimimetično zdravilo, ki neposredno zniža koncentracijo PTH tako, da poveča občutljivost teh receptorjev na zunajcelični kalcij. Znižanje PTH spremlja sočasno znižanje koncentracije kalcija v serumu.

Znižanje koncentracije PTH korelira s koncentracijo cinakalceta.

Ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, ostane koncentracija kalcija v serumu med odmernim intervalom stalna.

Sekundarni hiperparatiroidizem

Odrasli

Pri dializnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic in neobvladanim sekundarnim hiperparatiroidizmom (n = 1.136) so opravili tri 6-mesečne, dvojno slepe, s placebom nadzorovane klinične študije. Demografske in izhodiščne značilnosti so bile reprezentativne za populacijo dializnih bolnikov s sekundarnim hiperparatiroidizmom. Povprečna izhodiščna koncentracija iPTH za vse 3 študije je bila v skupinah s cinakalcetom 733 pg/ml (77,8 pmol/l) in v skupinah s placebom 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66 % bolnikov je ob vključitvi v študijo dobivalo sterole vitamina D, > 90 % pa jih je dobivalo vezalce fosfatov. Pri prejemnikih cinakalceta so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in standardno oskrbo, ugotovili značilno znižanje iPTH, zmožka kalcija in fosforja v serumu (Ca x P) ter kalcija in fosforja. Rezultati vseh 3 študij so se skladali. V posameznih študijah je primarni cilj (delež bolnikov z iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) doseglo 41 %, 46 % oz. 35 % bolnikov, ki so dobivali cinakalcet, in 4 %, 7 % oz. 6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Približno 60 % s cinakalcetom zdravljenih bolnikov je doseglo ≥ 30 % znižanje koncentracije iPTH; tak učinek je bil dosleden prek spektra različnih izhodiščnih koncentracij iPTH. Povprečno znižanje serumskega Ca x P je bilo 14 %, kalcija 7 % in fosforja 8 %.

Znižanje iPTH in Ca x P se je ohranilo do 12 mesecev zdravljenja. Cinakalcet je znižal ravni iPTH, Ca x P, kalcij in fosfor ne glede na izhodiščno raven iPTH ali Ca x P, način dialize (peritonealna dializa ali hemodializa), trajanje dialize in uporabo ali neuporabo sterolov vitamina D.

Znižanje PTH je bilo povezano z neznačilnimi znižanji označevalcev presnove kosti (za kosti specifične alkalne fosfataze, N-telopeptida, kostne premene in fibroze kosti). V post-hoc analizah kumulativnih podatkov iz 6- in 12-mesečnih kliničnih študij so bile Kaplan-Meierjeve ocene za zlome kosti in paratiroidektomije v skupini s cinakalcetom nižje kot v kontrolni skupini.

Podatki raziskovalnih študij pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic in sekundarnim hiperparatiroidizmom brez dializnega zdravljenja kažejo, da cinakalcet zniža koncentracijo PTH v podobni meri kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic in sekundarnim hiperparatiroidizmom, ki so na dializi. Vendar učinkovitost, varnost, optimalni odmerki in terapevtski cilji za zdravljenje predializnih bolnikov z ledvično odpovedjo niso ugotovljeni. Te študije kažejo, da je tveganje za hipokalcemijo večje pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki niso na dializi in prejemajo cinakalcet, kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so na dializi in prejemajo cinakalcet. Vzrok bi lahko bile nižje izhodiščne koncentracije kalcija v serumu in/ali preostalo delovanje ledvic.

Študija EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) je bila randomizirana, dvojno slepa klinična študija, v kateri so ocenjevali cinakalcet klorid v primerjavi s placebom za zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov in za kardiovaskularne dogodke pri 3.883 bolnikih s sekundarnim hiperparatiroidizmom in kronično boleznijo ledvic, ki so na dializi. Študija ni dosegla primarnega cilja in sicer dokazanega zmanjšanja tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov ali kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom, hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris, srčnim popuščanjem ali perifernim žilnim dogodkom (razmerje ogroženosti 0,93, 95 % interval zaupanja: 0,85, 1,02, p = 0,112). Po korekciji za izhodiščne značilnosti

v sekundarni analizi je bilo razmerje ogroženosti za primarni sestavljeni opazovani dogodek 0,88, 95 % interval zaupanja: 0,79, 0,97.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost cinakalceta za zdravljenje sekundarnega HPT pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializnem zdravljenju so ocenili v dveh randomiziranih kontroliranih študijah in v eni študiji z eno samo skupino.

Študija 1 je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, v kateri so 43 bolnikov, starih od 6 do < 18 let, randomizirali na prejetje bodisi cinakalceta (n = 22) bodisi placeba (n = 21). Študija je obsegala 24-tedensko obdobje titriranja odmerka, ki sta mu sledila 6-tedenska faza ocenjevanja učinka (EAP – *Efficacy Assessment Phase*) in 30 tedensko podaljšanje z načrtom odprtega zdravljenja. Povprečna izhodiščna starost je bila 13 let (razpon: od 6 do 18 let). Večina bolnikov (91 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D. Povprečna (standardni odklon) izhodiščna koncentracija iPTH je bila 757,1 (440,1) pg/ml v skupini s cinakalcetom in 795,8 (537,9) pg/ml v skupini s placebom. Povprečna (standardni odklon) korigirana koncentracija celokupnega kalcija v serumu je bila izhodiščno 9,9 (0,5) mg/dl v skupini s cinakalcetom in 9,9 (0,6) mg/dl v skupini s placebom. Povprečni največji dnevni odmerek cinakalceta je bil 1,0 mg/kg/dan.

Odstotek bolnikov, ki so dosegli primarni cilj študije (≥ 30 % znižanje povprečnega iPTH v plazmi v primerjavi z izhodiščem med EAP; 25. do 30. teden), je bil 55 % v skupini s cinakalcetom in 19,0 % v skupini s placebom (p = 0,02). Povprečna koncentracija kalcija v serumu je bila med EAP v skupini s cinakalcetom v normalnem območju. To študijo so predčasno končali zaradi smrtnega primera zaradi hude hipokalcemije v skupini s cinakalcetom (glejte poglavje 4.8).

Študija 2 je bila študija z načrtom odprtega zdravljenja, v kateri so 55 bolnikov, starih od 6 do < 18 let (povprečno 13 let), randomizirali bodisi na prejetje cinakalceta poleg običajnega zdravljenja (SOC – *Standard of Care*, n = 27) bodisi le na SOC (n = 28). Večina bolnikov (75 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D. Povprečna (standardni odklon) izhodiščna koncentracija iPTH je bila 946 (635) pg/ml v skupini s cinakalcetom + SOC in 1.228 (732) pg/ml v skupini s SOC. Povprečna (standardni odklon) korigirana koncentracija celokupnega kalcija v serumu je bila izhodiščno 9,8 (0,6) mg/dl v skupini s cinakalcetom + SOC in 9,8 (0,6) mg/dl v skupini s SOC. 25 preiskovancev je prejelo vsaj en odmerek cinakalceta in povprečni največji dnevni odmerek cinakalceta je bil 0,55 mg/kg/dan. Študija ni dosegla primarnega cilja študije (≥ 30 % znižanje povprečnega iPTH v plazmi v primerjavi z izhodiščem med EAP; 17. do 20. teden). Znižanje povprečnega iPTH v plazmi med EAP za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem je doseglo 22 % bolnikov v skupini s cinakalcetom + SOC in 32 % bolnikov v skupini s SOC.

Študija 3 je bila 26-tedenska študija varnosti z načrtom odprtega zdravljenja in eno samo skupino bolnikov, starih od 8 mesecev do < 6 let (povprečna starost: 3 leta). V študijo niso bili vključeni bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, ki podaljšajo korigirani interval QT. Povprečna izhodiščna pusta telesna masa je bila 12 kg. Začetni odmerek cinakalceta je bil 0,20 mg/kg. Večina bolnikov (89 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D.

Sedemnajst bolnikov je dobilo vsaj en odmerek cinakalceta in 11 bolnikov je dokončalo vsaj 12 tednov zdravljenja. Nobeden v starosti od 2 do 5 let ni imel korigiranega kalcija v serumu < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Koncentracija iPTH se je v primerjavi z izhodiščem znižala za ≥ 30 % pri 71 % (12 od 17) bolnikov v študiji.

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

V eni študiji je 46 odraslih bolnikov (29 s paratiroidnim karcinomom in 17 s primarnim hiperparatiroidizmom in hudo hiperkalcemijo, pri katerih paratiroidektomija ni bila uspešna ali je bila kontraindicirana) dobivalo cinakalcet do 3 let (povprečje pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom je bilo 328 dni, pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa 347 dni). Cinakalcet so dobivali v odmerkih od 30 mg dvakrat na dan do 90 mg štirikrat na dan. Primarni cilj študije je bilo znižanje kalcija v serumu za ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom se je

povprečna koncentracija kalcija v serumu znižala s 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (s 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa se je koncentracija kalcija v serumu znižala z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (s 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). Osemnajstim (18) od 29 bolnikov (62 %) s paratiroidnim karcinomom in 15 od 17 preiskovancev (88 %) s primarnim hiperparatiroidizmom se je kalcij v serumu znižal za ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

V 28-tedensko, s placebom kontrolirano študijo, je bilo vključenih 67 odraslih bolnikov s primarnim hiperparatiroidizmom, ki so izpolnjevali merila za paratiroidektomijo na podlagi korigiranega celotnega kalcija v serumu ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), toda $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), a jim ni bilo mogoče narediti paratiroidektomije. Cinakalcet so jim uvedli v odmerku 30 mg dvakrat na dan, nato pa so odmerek prilagajali, da so vzdrževali korigirano celotno koncentracijo kalcija v normalnem območju. V primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je signifikantno večji delež bolnikov, ki so prejeli cinakalcet, dosegel povprečno korigirano celotno koncentracijo kalcija v serumu $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) in ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) znižanje od povprečne korigirane celotne koncentracije kalcija v serumu v primerjavi z izhodiščem (75,8 % v primerjavi z 0 % in 84,8 % v primerjavi s 5,9 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cinakalcet doseže največjo koncentracijo v plazmi v približno 2 do 6 urah po peroralni uporabi zdravila Mimpara. Na podlagi primerjav med študijami ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost cinakalceta pri preiskovancih na tešče okrog 20-25 %. Zaužitje zdravila Mimpara s hrano poveča biološko uporabnost cinakalceta za približno 50-80 %. Zvišanje koncentracije cinakalceta v plazmi je podobno, ne glede na vsebnost maščob v obroku.

V odmerkih nad 200 mg se absorpcija zasiti, verjetno zaradi slabe topnosti.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je velik (približno 1.000 litrov), kar kaže na obširno porazdelitev. Cinakalcet je približno 97 % vezan na beljakovine v plazmi in se minimalno porazdeli v eritrocite.

Po absorpciji je upadanje koncentracije cinakalceta dvofazno, z uvodnim razpolovnim časom približno 6 ur in končnim razpolovnim časom od 30 do 40 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja cinakalceta je doseženo v 7 dneh ob minimalnem kopičenju. Farmakokinetika cinakalceta se s časom ne spreminja.

Biotransformacija

Presnova cinakalceta poteka z več encimi, pretežno s CYP3A4 in CYP1A2 (prispevek CYP1A2 klinično ni opredeljen). Glavni presnovki v obtoku so neaktivni.

Na podlagi podatkov *in vitro* cinakalcet močno zavira CYP2D6, a v klinično doseženih koncentracijah ne zavira drugih encimov CYP, vključno s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 in ne inducira CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Po aplikaciji 75 mg radioaktivno označenega odmerka zdravim prostovoljcem se je cinakalcet hitro in izdatno presnovil z oksidacijo, ki ji je sledila konjugacija. Glavna pot izločanja radioaktivnosti je bilo izločanje presnovkov skozi ledvice. Približno 80 % odmerka se je pojavilo v urinu in 15 % v blatu.

Linearnost/nelinearnost

V razponu odmerkov od 30 do 180 mg enkrat na dan se AUC in C_{max} cinakalceta povečujeta približno linearno.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Kmalu po uporabi zdravila začne koncentracija PTH upadati in doseže najnižjo točko približno 2 do 6 ur po odmerku, kar ustreza C_{max} cinakalceta. Ko začne koncentracija cinakalceta upadati, se koncentracija PTH zvišuje do 12 ur po odmerku zdravila, nato ostane supresija PTH približno stalna do konca odmernega intervala enkrat na dan. Koncentracijo PTH so v kliničnih preskušanih zdravila Mimpara merili na koncu odmernega intervala.

Starejši: V farmakokinetiki cinakalceta ni klinično pomembnih razlik glede na starost.

Insuficienca ledvic: Farmakokinetični profil cinakalceta pri bolnikih z blago, zmerno in hudo insuficienco ledvic ter pri bolnikih na hemodializi ali peritonealni dializi je primerljiv kot pri zdravih prostovoljcih.

Insuficienca jeter: Blaga okvara jeter ni pomembneje vplivala na farmakokinetiko cinakalceta. V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter je povprečna AUC cinakalceta pri preiskovancih z zmerno okvaro približno 2-krat večja, pri preiskovancih s hudo okvaro pa približno 4-krat večja. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je povprečni razpolovni čas cinakalceta podaljšan za 33 % in pri bolnikih s hudo okvaro jeter za 70 %. Okvarjeno delovanje jeter ne vpliva na vezavo cinakalceta na beljakovine. Ker so odmerki titrirani za vsakega bolnika posebej glede na parametre varnosti in učinkovitosti, pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno dodatno prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spol: Očistek cinakalceta je pri ženskah morda manjši kot pri moških. Ker je odmerek titriran za vsakega bolnika posebej, dodatno prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

Pediatrična populacija: Farmakokinetiko cinakalceta so raziskali pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih z dializo, starih od 3 do 17 let. Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih cinakalceta enkrat na dan je bila koncentracija cinakalceta v plazmi (vrednosti C_{max} in AUC po normalizaciji za odmerek in telesno maso) podobna kot pri odraslih bolnikih.

Izvedli so populacijsko farmakokinetično analizo za oceno vplivov demografskih značilnosti. Ta analiza ni pokazala pomembnega vpliva starosti, spola, telesne površine in telesne mase na farmakokinetiko cinakalceta.

Kajenje: Očistek cinakalceta je pri kadilcih večji kot pri nekadilcih, verjetno zaradi indukcije presnove s CYP1A2. Če bolnik preneha ali začne kaditi, se koncentracija cinakalceta v plazmi lahko spremeni in lahko je potrebna prilagoditev odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Cinakalcet za kunce ni bil teratogen v odmerku, ki je bil (na podlagi AUC) 0,4-krat tolikšen kot največji človeški odmerek za sekundarni hiperparatiroidizem (180 mg/dan). Neteratogeni odmerek pri podganah je bil (na podlagi AUC) 4,4-krat tolikšen kot največji odmerek za sekundarni hiperparatiroidizem. Ob izpostavljenosti, ki je bila do 4-krat tolikšna kot pri humanem odmerku 180 mg/dan, zdravilo ni vplivalo na plodnost samcev ali samic (varnostne meje pri majhni populaciji bolnikov, ki so dobivali največji klinični odmerek 360 mg na dan, bi bile približno polovične glede na zgoraj navedene).

Ob največjem odmerku sta se rahlo zmanjšali telesna masa in uživanje hrane brejih podgan. Ob odmerkih, pri katerih so imele breje samice hudo hipokalcemijo, so ugotovili zmanjšanje telesne mase plodov. Cinakalcet pri kunkah dokazano prehaja skozi placentno pregrado.

Cinakalcet ni pokazal genotoksičnega ali kancerogenega potenciala. Varnostne meje, ugotovljene v toksikoloških študijah, so nizke zaradi hipokalcemije, ki omejuje odmerek in so jo opažali v živalskih modelih. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študijah kancerogenega potenciala pri

glodalcih so ugotavljali katarakte in motnjave leč; takšnih sprememb niso ugotovili pri psih in opicah in tudi ne v kliničnih študijah, v katerih so spremljali nastajanje katarakt. Znano je, da se pri glodalcih zaradi hipokalciemije pojavijo katarakte.

V študijah *in vitro* so za transporter serotonina ugotovili 7-krat večje vrednosti IC_{50} in za K_{ATP} -kanale 12-krat večje vrednosti IC_{50} kot je bila EC_{50} za kalcij-zaznavajoče receptorje pod enakimi eksperimentalnimi pogoji. Klinični pomen tega ni znan, ni pa mogoče povsem izključiti možnosti delovanja cinakalceta na te sekundarne cilje.

V študijah toksičnosti pri mladih psih so opazili tremorje, ki so bili posledica zmanjšanega kalcija v serumu, bruhanje, zmanjšanje telesne mase in zvečanje telesne mase, zmanjšano maso rdečih krvnih celic, rahlo zmanjšanje pri parametrih kostne denzitometrije, reverzibilno širjenje rasti ploščic dolgih kosti in histološke spremembe limfoidov (omejena na prsno votlino in pripisana kroničnemu bruhanju). Vse te učinke so opazili pri sistemski izpostavljenosti na osnovi AUC, približno enakovredne izpostavljenosti pri bolnikih z največjim odmerkom pri sekundarnem HPT.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

predgelirani škrob (koruzni)
mikrokristalna celuloza
povidon
krospovidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Prevleka tablete

karnauba vosek
laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
gliceriltriacetat
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Aclar/PVC/PVAc/aluminij), ki vsebuje 14 tablet. Velikosti pakiranja s 14 tabletami (1 pretisni omot), 28 tabletami (2 pretisna omota) ali 84 tabletami (6 pretisnih omotov) na škatlo.

Plastenka iz HDPE z bombažnim navojem ter za otroke varno polipropilensko zaporko z indukcijskim pečatom, pakirana v škatli. Ena plastenka vsebuje 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/292/001 – škatla s 14 tabletami po 30 mg
EU/1/04/292/002 – škatla z 28 tabletami po 30 mg
EU/1/04/292/003 – škatla s 84 tabletami po 30 mg
EU/1/04/292/004 – plastenka s 30 tabletami po 30 mg
EU/1/04/292/005 – škatla s 14 tabletami po 60 mg
EU/1/04/292/006 – škatla z 28 tabletami po 60 mg
EU/1/04/292/007 – škatla s 84 tabletami po 60 mg
EU/1/04/292/008 – plastenka s 30 tabletami po 60 mg
EU/1/04/292/009 – škatla s 14 tabletami po 90 mg
EU/1/04/292/010 – škatla z 28 tabletami po 90 mg
EU/1/04/292/011 – škatla s 84 tabletami po 90 mg
EU/1/04/292/012 – plastenka s 30 tabletami po 90 mg

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. oktober 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Mimpara 1 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
Mimpara 2,5 mg zrnca v v kapsulah za odpiranje
Mimpara 5 mg zrnca v v kapsulah za odpiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mimpara 1 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
Ena kapsula vsebuje 1 mg cinakalceta (v obliki klorida).

Mimpara 2,5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
Ena kapsula vsebuje 2,5 mg cinakalceta (v obliki klorida).

Mimpara 5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
Ena kapsula vsebuje 5 mg cinakalceta (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

bela ali skoraj bela zrnca v kapsulah za odpiranje

Mimpara 1 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Kapsula je sestavljena iz temnozelenega pokrovčka, na katerem je oznaka "AMG", in belega motnega telesa, na katerem je oznaka "1 mg".

Mimpara 2,5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Kapsula je sestavljena iz močno rumenega pokrovčka, na katerem je oznaka "AMG", in belega motnega telesa, na katerem je oznaka "2,5 mg".

Mimpara 5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Kapsula je sestavljena iz modrega pokrovčka, na katerem je oznaka "AMG", in belega motnega telesa, na katerem je oznaka "5 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekundarni hiperparatiroidizem

Odrasli

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma (HPT) pri odraslih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju.

Pediatrična populacija

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma (HPT) pri otrocih, starih 3 leta ali več, s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju, ki sekundarnega HPT nimajo ustrezno urejenega z običajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Mimpara je mogoče uporabiti v terapevtski shemi, ki vključuje vezalce fosfatov in/ali sterole vitamina D, kot je primerno (glejte poglavje 5.1).

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem pri odraslih

Zmanjšanje hiperkalcemije pri odraslih bolnikih s:

- paratiroidnim karcinomom.
- primarnim hiperparatiroidizmom, pri katerih bi bila glede na koncentracijo kalcija v serumu indicirana paratiroidektomija (kot je opredeljeno v ustreznih smernicah za zdravljenje), a ta pri njih ni klinično primerna ali je kontraindicirana.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Sekundarni hiperparatiroidizem

Odrasli in starejši (> 65 let)

Priporočeni začetni odmerek za odrasle je 30 mg enkrat na dan. Zdravilo Mimpara titrirajte na 2 do 4 tedne do največjega odmerka 180 mg enkrat na dan, tako da pri bolnikih na dializi dosežete ciljno koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH) med 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) izmerjeno s testom intaktnega PTH (iPTH). Med zadnjim odmerkom zdravila Mimpara in meritvijo koncentracije PTH mora miniti vsaj 12 ur. Upoštevati je treba veljavne smernice za zdravljenje.

PTH je treba izmeriti od 1 do 4 tedne po začetku zdravljenja oz. prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara. Med vzdrževalnim zdravljenjem je treba PTH kontrolirati približno na 1-3 mesece. Za merjenje koncentracije PTH je mogoče uporabiti intaktni PTH (iPTH) ali biointaktni PTH (biPTH); zdravljenje z zdravilom Mimpara ne spremeni razmerja med iPTH in biPTH.

Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo kalcija v serumu

Meriti in nadzirati je treba koncentracijo korigiranega kalcija v serumu, le-ta mora biti pred uporabo prvega odmerka zdravila Mimpara na spodnji meji normalnega območja ali nad njo (glejte poglavje 4.4). Razpon normalne koncentracije kalcija se lahko razlikuje glede na metodo, ki jo uporablja vaš lokalni laboratorij.

Med titriranjem odmerka pogosto kontrolirajte koncentracijo kalcija v serumu; prav tako jo kontrolirajte v 1 tednu po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba koncentracijo kalcija v serumu izmeriti približno enkrat na mesec. V primeru, da se koncentracija korigiranega kalcija v serumu zniža pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in/ali se pojavijo simptomi hipokalcemije, je priporočljivo sledeče ukrepanje:

Koncentracija korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije	Priporočila
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali prisotnost kliničnih simptomov hipokalcemije	Za zvišanje kalcija v serumu je mogoče glede na klinično presojo uporabiti vezalce fosfatov, ki vsebujejo kalcij, sterole vitamina D in/ali prilagoditev koncentracije kalcija v dializni tekočini.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) in > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali persistentni simptomi hipokalcemije kljub poskusom za zvišanje kalcija v serumu	Zmanjšajte ali zadržite odmerek zdravila Mimpara.

Koncentracija korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije	Priporočila
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ali persistentni simptomi hipokalcemije, vitamina D pa ni mogoče zvišati	Odložite uporabo zdravila Mimpara, dokler koncentracija kalcija v serumu ne doseže 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) in/ali dokler simptomi hipokalcemije ne izginejo. Zdravljenje je treba ponovno začeti z naslednjim najnižjim odmerkom zdravila Mimpara.

Pediatrična populacija

Preden se uporabi prvi odmerek zdravila Mimpara, mora biti koncentracija korigiranega kalcija v serumu v zgornjem razponu ali nad referenčnim intervalom, ki je specifičen za starost, ter skrbno nadzirana (glejte poglavje 4.4). Razpon normalnih vrednosti kalcija se razlikuje glede na metodo, ki jo uporablja vaš lokalni laboratorij, in glede na bolnikovo/otrokovo starost.

Priporočeni začetni odmerek za otroke v starosti od ≥ 3 let do < 18 let je ≤ 0,20 mg/kg enkrat na dan na podlagi bolnikove puste telesne mase (glejte preglednico 1).

Odmerek je mogoče povečati, da bi dosegli želeno ciljno območje iPTH. Odmerek je treba povečevati zaporedno po razpoložljivih ravneh odmerka (glejte preglednico 1) in ne pogosteje kot na vsake 4 tedne. Odmerek je mogoče povečati do največjega odmerka 2,5 mg/kg/dan in celotni dnevni odmerek ne sme preseči 180 mg.

Preglednica 1: Dnevni odmerek zdravila Mimpara pri pediatričnih bolnikih

Bolnikova pusta telesna masa (kg)	Začetni odmerek (mg)	Zaporedne ravni odmerka, ki so na voljo (mg)
od 10 do < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 in 15
≥ 12,5 do < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 in 30
≥ 25 do < 36	5	5; 10; 15; 30 in 60
≥ 36 do < 50		5; 10; 15; 30; 60 in 90
≥ 50 do < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 in 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 in 180

Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo PTH

Med odmerjanjem zdravila Mimpara in meritvijo koncentracije PTH mora miniti vsaj 12 ur, iPTH pa je treba izmeriti od 1 do 4 tedne po uvedbi ali prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara.

Odmerek je treba glede na iPTH prilagoditi takole:

- Če je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) in ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), zmanjšajte odmerek zdravila Mimpara na naslednji nižji odmerek.
- Če je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), prenehajte z zdravljenjem z zdravilom Mimpara; zdravljenje z zdravilom Mimpara znova začnite z naslednjim nižjim odmerkom, ko je iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Če je prekinitev zdravljenja z zdravilom Mimpara trajala več kot 14 dni, zdravljenje znova začnite s priporočenim začetnim odmerkom.

Prilagoditev odmerka glede na koncentracijo kalcija v serumu

Kalcij v serumu je treba izmeriti v obdobju 1 tedna po začetku zdravljenja oz. po prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara.

Ko je vzdrževalni odmerek določen, je koncentracijo kalcija v serumu priporočljivo meriti vsak teden. Koncentracijo kalcija v serumu je treba pri pediatričnih bolnikih vzdrževati v normalnem območju. Če se koncentracija kalcija v serumu zniža pod normalno območje, ali če se pojavijo simptomi hipokalcemije, je treba uporabiti ustrezno prilagoditev odmerka, kot prikazuje preglednica 2 spodaj:

Preglednica 2: Prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih, starih od ≥ 3 let do < 18 let

Vrednost korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije	Priporočila za odmerjanje
Korigirani kalcij v serumu je na spodnji meji za starost normalnega območja ali pod njo <u>ali</u> če se pojavijo simptomi hipokalcemije, ne glede na koncentracijo kalcija	Prenehajte zdravljenje z zdravilom Mimpara.* Uporabite dodatke kalcija, vezalce fosfatov, ki vsebujejo kalcij, in/ali sterole vitamina D, kot je klinično indicirano.
Korigirani celotni kalcij v serumu je nad spodnjo mejo za starost normalnega območja <u>in</u> simptomi hipokalcemije so izginili	Znova začnite zdravljenje z naslednjim nižjim odmerkom. Če je prekinitivno zdravljenje z zdravilom Mimpara trajala več kot 14 dni, zdravljenje znova začnite s priporočenim začetnim odmerkom. Če je bolnik pred prekinitivno zdravljenje prejemal najmanjši odmerek (1 mg/dan), zdravljenje znova začnite s tem odmerkom (1 mg/dan).

*V primeru prenehanja uporaba zdravila je treba korigirani kalcij v serumu izmeriti v 5 do 7 dneh.

Varnost in učinkovitost zdravila Mimpara za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri otrocih, mlajših od 3 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Prehod z etelkalcetida na zdravilo Mimpara

Prehoda z etelkalcetida na zdravilo Mimpara in ustreznega obdobja izpiranja pri bolnikih niso raziskali. Pri bolnikih, ki so se prenehali zdraviti z etelkalcetidom, se zdravila Mimpara ne sme uvesti tako dolgo, dokler niso opravljeni vsaj trije nadaljnji postopki hemodialize. Takrat je treba izmeriti koncentracijo kalcija v serumu. Pred uvedbo zdravila Mimpara se prepričajte, da je koncentracija kalcija v serumu v normalnem območju (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

Odrasli in starejši (> 65 let)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Mimpara za odrasle je 30 mg dvakrat na dan. Odmerjanje zdravila Mimpara je treba titrirati na 2 do 4 tedne z zaporednimi odmerki 30 mg dvakrat na dan, 60 mg dvakrat na dan, 90 mg dvakrat na dan in 90 mg trikrat ali štirikrat na dan, kot je potrebno za znižanje koncentracije kalcija v serumu na zgornjo mejo normalnega območja ali pod njo. Največji odmerek, uporabljen v kliničnih preskušanjih, je bil 90 mg štirikrat na dan.

Kalcij v serumu je treba izmeriti v roku 1 tedna po začetku zdravljenja oz. prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara. Ko je vzdrževalni odmerek določen, je treba kalcij v serumu meriti na 2 do 3 mesece. Po titriranju do največjega odmerka zdravila Mimpara kalcij v serumu redno kontrolirajte; če zdravilo ne ohranja klinično pomembnega znižanja kalcija v serumu, pride v poštev prenehanje zdravljenja z zdravilom Mimpara (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Mimpara za zdravljenje paratiroidnega karcinoma in primarnega hiperparatiroidizma pri otrocih nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Okvara jeter

Začetnega odmerka ni treba spremeniti. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je treba zdravilo Mimpara uporabljati previdno, zdravljenje pa je treba med titriranjem odmerka in nadaljevanjem zdravljenja natančno nadzirati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

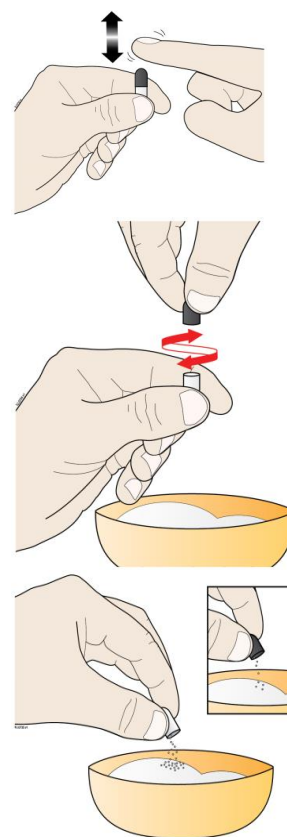
Zrnca zdravila Mimpara je mogoče uporabiti peroralno ali po nazogastrični ali gastrostomijski sondi.

Kapsul **ne smete** zaužiti. Kapsulo je treba odpreti in njeno celotno vsebino stresti v hrano ali tekočino, ki se jo zaužije. Da bi se izognili napakam pri odmerjanju, se kapsul različnih jakosti (1; 2,5 ali 5 mg) **ne sme** mešati, da bi sestavili zeleni odmerek.

Zdravilo Mimpara je priporočljivo vzeti s hrano ali kmalu po jedi, kajti študije so pokazale, da je biološka uporabnost cinakalceta večja, če ga vzamemo skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

Peroralna uporaba

Kapsulo je treba prijeto tako, da je obarvani del zgoraj, in obnjo rahlo potrkati, da se vsebina pomakne v spodnji del kapsule (beli del kapsule). Nato je treba kapsulo odpreti z rahlim stiskom in zasukom obarvanega zgornjega dela z belega telesa kapsule. Med odpiranjem je kapsulo priporočljivo držati pokonci nad majhno količino mehke hrane ali tekočine.



Celotno količino zrnec je treba stresti v majhno količino mehke hrane (npr. jabolčne čežane ali jogurta) ali tekočine (npr. jabolčnega soka ali ledvične formule za dojenčke) ter to zaužiti. V primeru uporabe 1-3 kapsul na dan je treba uporabiti vsaj 15 ml hrane; v primeru uporabe 4-6 kapsul na dan pa vsaj 30 ml hrane.

Bolniki morajo po zaužitju piti, da se s tem zagotovi, da zaužijejo vso mešanico.

Mešanje zrnec z vodo za peroralno uporabo ni priporočljivo, ker lahko povzroči grenek okus.

Zrnca, zmešana z mehko hrano ali tekočino, je treba zaužiti takoj.

Uporaba po nazogastrični ali gastrostomijski sondi

- Bolnikom, ki imajo nazogastrično ali gastrostomijsko sondo, je mogoče zrnca dati z majhno količino (vsaj 5 ml) vode po PVC sondi. Sondo nato splaknite z ustrezno količino vode, ki ustreza uporabljeni enteralni sondi. Zrnca niso združljiva (kompatibilna) s sondami iz poliuretana in silikona.

Zdravilo Mimpara je na voljo tudi v obliki tablet. Otroci, ki potrebujejo odmerek 30 mg ali več in zmorejo pogoltniti tablete, lahko prejemajo ustrezne odmerke tablet zdravila Mimpara.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hipokalcemija (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kalcij v serumu

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mimpara, so bili opisani življenjsko ogrožajoči dogodki in smrtni izidi, povezani s hipokalcemijo. Med znaki hipokalcemije so lahko parestezije, mialgije, krči, tetanija in konvulzije. Znižanja kalcija v serumu lahko tudi podaljšajo interval QT, to pa lahko povzroči ventrikularno aritmijo zaradi hipokalcemije. Pri bolnikih, zdravljenih s cinakalcetom, so poročali o primerih podaljšanja intervala QT in ventrikularni aritmiji (glejte poglavje 4.8). Potrebna je previdnost pri bolnikih, ki imajo druge dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so bolniki z znanim prirojenim sindromom dolgega intervala QT ali bolniki, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT.

Ker cinakalcet znižuje kalcij v serumu, je treba bolnike natančno nadzirati glede hipokalcemije (glejte poglavje 4.2). Kalcij v serumu je treba izmeriti v 1 tednu po začetku zdravljenja ali prilagoditvi odmerka zdravila Mimpara.

Odrasli

Zdravljenja z zdravilom Mimpara se ne sme začeti pri bolnikih, ki imajo kalcij v serumu (korigiran za albumin) pod spodnjo mejo normalnega območja.

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki so se zdravili z dializo in so prejemali zdravilo Mimpara, je imelo približno 30 % bolnikov vsaj eno vrednost kalcija v serumu manj kot 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrična populacija

Zdravilo Mimpara se sme uvesti za zdravljenje sekundarnega HPT pri otrocih, starih ≥ 3 let, s končno odpovedjo ledvic na vzdrževalnem dializnem zdravljenju, ki sekundarnega HPT nimajo ustrezno urejenega z običajnim zdravljenjem, le če ima kalcij v serumu v zgornjem razponu ali nad referenčnim intervalom, ki je specifičen za starost.

Med zdravljenjem s cinakalcetom natančno kontrolirajte koncentracijo kalcija v serumu (glejte poglavje 4.2) in bolnikovo complianco. Če sumite, da complianca ni ustrezna, ne uvajajte zdravljenja s cinakalcetom in ne večajte odmerka.

Pred uvedbo cinakalceta in med zdravljenjem upoštevajte tveganja in koristi zdravljenja ter bolnikovo zmožnost za upoštevanje priporočil glede nadzora in obvladovanja tveganja za hipokalcemijo.

Pediatrične bolnike in/ali osebe, ki zanje skrbijo, seznanite s simptomi hipokalcemije in s pomembnostjo upoštevanja navodil glede kontrol kalcija v serumu, glede odmerjanja zdravila in glede načina njegove uporabe.

Bolniki s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo

Cinakalcet ni indiciran za bolnike s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo. V raziskovalnih študijah se je pokazalo, da je pri odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki se ne zdravijo z dializo, prejemajo pa cinakalcet, tveganje za hipokalcemijo (koncentracije kalcija v serumu $< 8,4$ mg/dl [2,1 mmol/l]) večje v primerjavi z bolniki s kronično boleznijo ledvic, ki se zdravijo z dializo in prejemajo cinakalcet. Vzrok bi lahko bile nižje izhodiščne koncentracije kalcija v serumu in/ali preostalo delovanje ledvic.

Konvulzije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mimpara, so poročali o primerih konvulzij (glejte poglavje 4.8). Prag za konvulzije se zniža s pomembnim znižanjem koncentracije kalcija v serumu. Zato je treba bolnikom, ki prejemajo zdravilo Mimpara, natančno kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu, to pa še posebej velja za bolnike z anamnezo konvulzivnih motenj.

Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščanja

Poročali so o hipotenziji in/ali poslabšanju srčnega popuščanja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca. Pri teh primerih vzročne povezave s cinakalcetom ni bilo mogoče popolnoma izključiti, povzročal bi jih lahko preko znižanih koncentracij kalcija v serumu (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravilo Mimpara je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo kakšna druga zdravila, ki znižujejo kalcij v serumu. Natančno kontrolirajte kalcij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Mimpara, ne smejo dobiti etelkalcetida. Sočasna uporaba lahko povzroči hudo hipokalcemijo.

Splošno

Adinamična bolezen kosti se lahko pojavi, če je koncentracija PTH kronično zavrta pod približno 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (merjeno s testom iPTH). Če se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mimpara, koncentracija PTH zniža pod priporočeno ciljno območje, zmanjšajte odmerek zdravila Mimpara in/ali sterolov vitamina D ali prekinite terapijo.

Koncentracija testosterona

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic je koncentracija testosterona pogosto pod normalnim območjem. V klinični študiji odraslih bolnikov s končno odpovedjo ledvic na dializi se je koncentracija prostega testosterona po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Mimpara znižala za mediano 31,3 %, po 6 mesecih uporabe placeba pa za mediano 16,3 %. Odprto podaljšanje te študije med 3-letnim obdobjem ni pokazalo dodatnega znižanja koncentracije prostega in celotnega testosterona pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Mimpara. Klinični pomen teh znižanj testosterona v serumu ni znan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (razvrstitev po Child-Pughu) obstaja možnost za 2- do 4-kratno zvišanje koncentracije cinakalceta v plazmi. Zato je treba zdravilo Mimpara pri teh bolnikih uporabljati previdno, zdravljenje pa natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki zmanjšajo koncentracijo kalcija

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki zmanjšujejo koncentracijo kalcija v serumu, in zdravila Mimpara lahko poveča tveganje za hipokalcemijo (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki prejemajo zdravilo Mimpara, ne smejo dobiti etelkalcetida (glejte poglavje 4.4).

Vpliv drugih zdravil na cinakalcet

Cinakalcet se deloma presnovi z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola (močnega zaviralca CYP3A4) dvakrat na dan je povzročila približno 2-kraten porast koncentracije cinakalceta. Če bolnik, ki dobiva zdravilo Mimpara, začne ali preneha uporabljati terapijo z močnim zaviralcem

tega encima (npr. ketokonazolom, itraconazolom, telitromicinom, vorikonazolom, ritonavirjem) ali njegovim induktorjem (npr. rifampicinom), je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila Mimpara.

Podatki *in vitro* kažejo, da se cinakalcet deloma presnavlja s CYP1A2. Kajenje inducira CYP1A2; očistek cinakalceta pri kadilcih je za 36-38 % večji kot pri nekadilcih. Učinek zaviralcev CYP1A2 (npr. fluvoksamina, ciprofloksacina) na koncentracijo cinakalceta v plazmi ni raziskan. Prilagoditve odmerka so lahko potrebne, če bolnik začne kaditi ali opusti kajenje; enako velja po uvedbi ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z močnimi zaviralci CYP1A2.

Kalcijev karbonat

Sočasna uporaba kalcijevega karbonata (posamičen 1.500 mg odmerek) ni spremenila farmakokinetike cinakalceta.

Sevelamer

Sočasna uporaba sevelamera (2.400 mg trikrat na dan) ni vplivala na farmakokinetiko cinakalceta.

Pantoprazol

Sočasna uporaba pantoprazola (80 mg na dan) ni spremenila farmakokinetike cinakalceta.

Vpliv cinakalceta na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je močan zaviralec CYP2D6. Če bolnik dobiva zdravilo Mimpara sočasno z individualno titriranimi učinkovinami, ki imajo ozek terapevtski indeks in se pretežno presnavljajo s CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin), je lahko potrebna prilagoditev odmerka sočasno uporabljenih zdravil.

Dezipramin: Sočasna uporaba 90 mg cinakalceta enkrat na dan in 50 mg dezipramina (tricikličnega antidepresiva, ki se primarno presnavlja s CYP2D6) je pri izrazitih metabolizatorjih s CYP2D6 izpostavljenost dezipraminu povečala značilno, in sicer za 3,6-krat (90 % IZ: 3,0, 4,4).

Dekstrometorfan: Večkratni odmerki 50 mg cinakalceta so pri izrazitih metabolizatorjih s CYP2D6 povečali AUC 30 mg dekstrometorfana (ki se primarno presnavlja s CYP2D6) za 11-krat.

Varfarin: Večkratni peroralni odmerki cinakalceta niso vplivali na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina (merjeno s protrombinskim časom in faktorjem strjevanja VII).

Dejstvo, da cinakalcet ne vpliva na farmakokinetiko R- in S-varfarina in da večkratno odmerjanje pri bolnikih ne povzroči avtoindukcije, kaže, da cinakalcet pri človeku ne inducira CYP3A4, CYP1A2 ali CYP2C9.

Midazolam: Sočasna uporaba cinakalceta (90 mg) s peroralnim midazolamom (2 mg), ki je substrat CYP3A4 in CYP3A5, ni spremenila farmakokinetike midazolama. Ti podatki nakazujejo, da naj cinakalcet ne bi vplival na farmakokinetiko tistih skupin zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 in CYP3A5, kot so nekateri imunosupresivi, vključno s ciklosporinom in takrolimusom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi cinakalceta pri nosečnicah ni kliničnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, porod ali postnatalni razvoj. V študijah na bregih podganah in kunkah niso opazili embrionalnih/fetalnih toksičnih učinkov, razen zmanjšane telesne mase plodov pri podganah ob odmerkih, ki so jih spremljali toksični učinki pri samicah-materah (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Mimpara naj bi med nosečnostjo uporabljati le, če možne koristi upravičujejo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cinakalcet pri človeku izloča v materino mleko. V mleko doječih podgan se cinakalcet izloča z velikim razmerjem med mlekom in plazmo. Po natančni oceni koristi in tveganj se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi prenehanje zdravljenja z zdravilom Mimpara.

Plodnost

Kliničnih podatkov v zvezi z učinkom cinakalceta na plodnost ni. Pri študijah na živalih učinkov na plodnost ni bilo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Mimpara ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj so bolniki, ki so jemali to zdravilo, poročali o omotici in konvulzijah (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Sekundarni hiperparatiroidizem, paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

Na osnovi razpoložljivih podatkov o bolnikih, ki so cinakalcet prejeli v študijah, kontroliranih s placebom, in študijah z enim krakom, sta bila najpogosteje poročana neželena učinka navzea in bruhanje. Pri večini bolnikov sta bila navzea in bruhanje blaga do zmerna huda in prehodne narave. Navzea in bruhanje sta bila glavna razloga za prenehanje zdravljenja, ki je bilo posledica neželenih učinkov.

Tabeliran seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki jih je na podlagi ocene najboljših dokazov o vzročnosti vsaj možno pripisati zdravljenju s cinakalcetom iz študij, kontroliranih s placebom, in študij z enim krakom, so navedeni spodaj ob upoštevanju sledečega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Pogostnosti neželenih učinkov iz kontroliranih kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila so:

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	pogosti*	preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija zmanjšanje apetita
Bolezni živčevja	pogosti	konvulzije [†] omotica parestezija glavobol
Srčne bolezni	neznana pogostnost*	poslabšanje srčnega popuščanja [†] podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije [†]
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	okužba zgornjih dihal dispneja kašelj

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea bruhanje
	pogosti	dispepsija driska bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha zaprtost
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija spazmi mišic bolečine v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija
Preiskave	pogosti	hipokalcemija [†] hiperkaliemija znižane koncentracije testosterona [†]

[†] glejte poglavje 4.4

*glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov"

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne reakcije

Med uporabo zdravila Mimpara v obdobju trženja zdravila so bile ugotovljene preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom in urtikarijo. Pogostnosti posameznih prednostnih izrazov, vključno z angioedemom in urtikarijo, ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Hipotenzija in/ali poslabšanje srčnega popuščanja

Med varnostnim spremljanjem v obdobju trženja zdravila so bila pri bolnikih, ki so imeli okvarjeno delovanje srca in so se zdravili s cinakalcetom, poročila o idiosinkratičnih primerih hipotenzije in/ali poslabšanja srčnega popuščanja. Njune pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije

Med uporabo zdravila Mimpara v obdobju trženja zdravila sta bili ugotovljeni podaljšanje intervala QT in ventrikularna aritmija zaradi hipokalcemije; njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Mimpara za zdravljenje sekundarnega HPT pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializnem zdravljenju so ocenili v dveh randomiziranih kontroliranih študijah in v eni študiji z eno samo skupino (glejte poglavje 5.1). Med vsemi pediatričnimi preiskovanci, ki so bili izpostavljeni cinakalcetu v kliničnih študijah, se je pri 19 (24,1 %; 64,5 na 100 preiskovanec-let) kot neželeni učinek vsaj enkrat pojavila hipokalcemija. Pri bolniku s hudo hipokalcemijo v pediatričnem kliničnem preskušanju so poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Mimpara naj bi pri pediatričnih bolnikih uporabljali le, če možne koristi upravičujejo možno tveganje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Z dializo zdravljeni odrasli bolniki so dobivali odmerke, titrirane do 300 mg enkrat na dan, brez neželenih učinkov. V klinični študiji so pri pediatričnem bolniku, zdravljenem z dializo, predpisali dnevni odmerek 3,9 mg/kg, ki je nato doživel blago bolečino v želodcu, navzeo in bruhanje.

Prevelik odmerek zdravila Mimpara lahko povzroči hipokalcemijo. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov hipokalcemije, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Cinakalcet je močno vezan na beljakovine, zato hemodializa za zdravljenje prevelikega odmerka ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za uravnavanje homeostaze kalcija, paratiroideo zavirajoče učinkovine, oznaka ATC: H05BX01.

Mehanizem delovanja

Glavni regulator izločanja PTH so receptorji, ki zaznavajo kalcij, na površini glavnih celic občitnic. Cinakalcet je kalcimimetično zdravilo, ki neposredno zniža koncentracijo PTH tako, da poveča občutljivost teh receptorjev na zunajcelični kalcij. Znižanje PTH spremlja sočasno znižanje koncentracije kalcija v serumu.

Znižanje koncentracije PTH korelira s koncentracijo cinakalceta.

Ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, ostane koncentracija kalcija v serumu med odmernim intervalom stalna.

Sekundarni hiperparatiroidizem

Odrasli

Pri dializnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic in neobvladanim sekundarnim hiperparatiroidizmom (n = 1.136) so opravili tri 6-mesečne, dvojno slepe, s placebom nadzorovane klinične študije. Demografske in izhodiščne značilnosti so bile reprezentativne za populacijo dializnih bolnikov s sekundarnim hiperparatiroidizmom. Povprečna izhodiščna koncentracija iPTH za vse 3 študije je bila v skupinah s cinakalcetom 733 pg/ml (77,8 pmol/l) in v skupinah s placebom 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66 % bolnikov je ob vključitvi v študijo dobivalo sterole vitamina D, > 90 % pa jih je dobivalo vezalce fosfatov. Pri prejemnikih cinakalceta so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in standardno oskrbo, ugotovili značilno znižanje iPTH, zmožka kalcija in fosforja v serumu (Ca x P) ter kalcija in fosforja. Rezultati vseh 3 študij so se skladali. V posameznih študijah je primarni cilj (delež bolnikov z iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) doseglo 41 %, 46 % oz. 35 % bolnikov, ki so dobivali cinakalcet, in 4 %, 7 % oz. 6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Približno 60 % s cinakalcetom zdravljenih bolnikov je doseglo ≥ 30 % znižanje koncentracije iPTH; tak učinek je bil dosleden prek spektra različnih izhodiščnih koncentracij iPTH. Povprečno znižanje serumskega Ca x P je bilo 14 %, kalcija 7 % in fosforja 8 %.

Znižanje iPTH in Ca x P se je ohranilo do 12 mesecev zdravljenja. Cinakalcet je znižal ravni iPTH, Ca x P, kalcij in fosfor ne glede na izhodiščno raven iPTH ali Ca x P, način dialize (peritonealna dializa ali hemodializa), trajanje dialize in uporabo ali neuporabo sterolov vitamina D.

Znižanje PTH je bilo povezano z neznačilnimi znižanji označevalcev presnove kosti (za kosti specifične alkalne fosfataze, N-telopeptida, kostne premene in fibroze kosti). V post-hoc analizah kumulativnih podatkov iz 6- in 12-mesečnih kliničnih študij so bile Kaplan-Meierjeve ocene za zlome kosti in paratiroidektomije v skupini s cinakalcetom nižje kot v kontrolni skupini.

Podatki raziskovalnih študij pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic in sekundarnim hiperparatiroidizmom brez dializnega zdravljenja kažejo, da cinakalcet zniža koncentracijo PTH v podobni meri kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic in sekundarnim hiperparatiroidizmom, ki so na dializi. Vendar učinkovitost, varnost, optimalni odmerki in terapevtski cilji za zdravljenje predializnih bolnikov z ledvično odpovedjo niso ugotovljeni. Te študije kažejo, da je tveganje za hipokalcemijo večje pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki niso na dializi in prejemajo cinakalcet, kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so na dializi in prejemajo cinakalcet. Vzrok bi lahko bile nižje izhodiščne koncentracije kalcija v serumu in/ali preostalo delovanje ledvic.

Študija EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) je bila randomizirana, dvojno slepa klinična študija, v kateri so ocenjevali cinakalcet klorid v primerjavi s placebom za zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov in za kardiovaskularne dogodke pri 3.883 bolnikih s sekundarnim hiperparatiroidizmom in kronično boleznijo ledvic, ki so na dializi. Študija ni dosegla primarnega cilja in sicer dokazanega zmanjšanja tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov ali kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom, hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris, srčnim popuščanjem ali perifernim žilnim dogodkom (razmerje ogroženosti 0,93, 95 % interval zaupanja: 0,85, 1,02, $p = 0,112$). Po korekciji za izhodiščne značilnosti v sekundarni analizi je bilo razmerje ogroženosti za primarni sestavljeni opazovani dogodek 0,88, 95 % interval zaupanja: 0,79, 0,97.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost cinakalceta za zdravljenje sekundarnega HPT pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializnem zdravljenju so ocenili v dveh randomiziranih kontroliranih študijah in v eni študiji z eno samo skupino.

Študija 1 je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, v kateri so 43 bolnikov, starih od 6 do < 18 let, randomizirali na prejemanje bodisi cinakalceta ($n = 22$) bodisi placeba ($n = 21$). Študija je obsegala 24-tedensko obdobje titriranja odmerka, ki sta mu sledila 6-tedenska faza ocenjevanja učinka (EAP – *Efficacy Assessment Phase*) in 30 tedensko podaljšanje z načrtom odprtega zdravljenja. Povprečna izhodiščna starost je bila 13 let (razpon: od 6 do 18 let). Večina bolnikov (91 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D. Povprečna (standardni odklon) izhodiščna koncentracija iPTH je bila 757,1 (440,1) pg/ml v skupini s cinakalcetom in 795,8 (537,9) pg/ml v skupini s placebom. Povprečna (standardni odklon) korigirana koncentracija celokupnega kalcija v serumu je bila izhodiščno 9,9 (0,5) mg/dl v skupini s cinakalcetom in 9,9 (0,6) mg/dl v skupini s placebom. Povprečni največji dnevni odmerek cinakalceta je bil 1,0 mg/kg/dan.

Odstotek bolnikov, ki so dosegli primarni cilj študije (≥ 30 % znižanje povprečnega iPTH v plazmi v primerjavi z izhodiščem med EAP; 25. do 30. teden), je bil 55 % v skupini s cinakalcetom in 19,0 % v skupini s placebom ($p = 0,02$). Povprečna koncentracija kalcija v serumu je bila med EAP v skupini s cinakalcetom v normalnem območju. To študijo so predčasno končali zaradi smrtnega primera zaradi hude hipokalcemije v skupini s cinakalcetom (glejte poglavje 4.8).

Študija 2 je bila študija z načrtom odprtega zdravljenja, v kateri so 55 bolnikov, starih od 6 do < 18 let (povprečno 13 let), randomizirali bodisi na prejemanje cinakalceta poleg običajnega zdravljenja (SOC – *Standard of Care*, $n = 27$) bodisi le na SOC ($n = 28$). Večina bolnikov (75 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D. Povprečna (standardni odklon) izhodiščna koncentracija iPTH je bila 946 (635) pg/ml v skupini s cinakalcetom + SOC in 1.228 (732) pg/ml v skupini s SOC. Povprečna (standardni odklon) korigirana koncentracija celokupnega kalcija v serumu je bila izhodiščno 9,8 (0,6) mg/dl v skupini s cinakalcetom + SOC in 9,8 (0,6) mg/dl v skupini s SOC. 25 preiskovancev je prejelo vsaj en odmerek cinakalceta in povprečni največji dnevni odmerek cinakalceta je bil 0,55 mg/kg/dan. Študija ni dosegla primarnega cilja študije (≥ 30 % znižanje povprečnega iPTH v plazmi v primerjavi z izhodiščem med EAP; 17. do 20. teden). Znižanje povprečnega iPTH v plazmi

med EAP za $\geq 30\%$ v primerjavi z izhodiščem je doseglo 22 % bolnikov v skupini s cinakalcetom + SOC in 32 % bolnikov v skupini s SOC.

Študija 3 je bila 26-tedenska študija varnosti z načrtom odprtega zdravljenja in eno samo skupino bolnikov, starih od 8 mesecev do < 6 let (povprečna starost: 3 leta). V študijo niso bili vključeni bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, ki podaljšajo korigirani interval QT. Povprečna izhodiščna pusta telesna masa je bila 12 kg. Začetni odmerek cinakalceta je bil 0,20 mg/kg. Večina bolnikov (89 %) je izhodiščno uporabljala sterole vitamina D.

Sedemnajst bolnikov je dobilo vsaj en odmerek cinakalceta in 11 bolnikov je dokončalo vsaj 12 tednov zdravljenja. Nobeden v starosti od 2 do 5 let ni imel korigiranega kalcija v serumu $< 8,4$ mg/dl (2,1 mmol/l). Koncentracija iPTH se je v primerjavi z izhodiščem znižala za $\geq 30\%$ pri 71 % (12 od 17) bolnikov v študiji.

Paratiroidni karcinom in primarni hiperparatiroidizem

V eni študiji je 46 odraslih bolnikov (29 s paratiroidnim karcinomom in 17 s primarnim hiperparatiroidizmom in hudo hiperkalcemijo, pri katerih paratiroidektomija ni bila uspešna ali je bila kontraindicirana) dobivalo cinakalcet do 3 let (povprečje pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom je bilo 328 dni, pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa 347 dni). Cinakalcet so dobivali v odmerkih od 30 mg dvakrat na dan do 90 mg štirikrat na dan. Primarni cilj študije je bilo znižanje kalcija v serumu za ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Pri bolnikih s paratiroidnim karcinomom se je povprečna koncentracija kalcija v serumu znižala s 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (s 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom pa se je koncentracija kalcija v serumu znižala z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (s 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). Osemnajstim od 29 bolnikov (62 %) s paratiroidnim karcinomom in 15 od 17 preiskovancev (88 %) s primarnim hiperparatiroidizmom se je kalcij v serumu znižal za ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

V 28-tedensko, s placebom kontrolirano študijo, je bilo vključenih 67 odraslih bolnikov s primarnim hiperparatiroidizmom, ki so izpolnjevali merila za paratiroidektomijo na podlagi korigiranega celotnega kalcija v serumu ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), toda $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), a jim ni bilo mogoče narediti paratiroidektomije. Cinakalcet so jim uvedli v odmerku 30 mg dvakrat na dan, nato pa so odmerek prilagajali, da so vzdrževali korigirano celotno koncentracijo kalcija v normalnem območju. V primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je signifikantno večji delež bolnikov, ki so prejeli cinakalcet, dosegel povprečno korigirano celotno koncentracijo kalcija v serumu $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) in ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) znižanje od povprečne korigirane celotne koncentracije kalcija v serumu v primerjavi z izhodiščem (75,8 % v primerjavi z 0 % in 84,8 % v primerjavi s 5,9 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cinakalcet doseže največjo koncentracijo v plazmi v približno 2 do 6 urah po peroralni uporabi zdravila Mimpara. Na podlagi primerjav med študijami ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost cinakalceta pri preiskovancih na tešče okrog 20-25 %. Zaužitje zdravila Mimpara s hrano poveča biološko uporabnost cinakalceta za približno 50-80 %. Zvišanje koncentracije cinakalceta v plazmi je podobno, ne glede na vsebnost maščob v obroku.

V odmerkih nad 200 mg se absorpcija zasiti, verjetno zaradi slabe topnosti.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je velik (približno 1.000 litrov), kar kaže na obširno porazdelitev. Cinakalcet je približno 97 % vezan na beljakovine v plazmi in se minimalno porazdeli v eritrocite.

Po absorpciji je upadanje koncentracije cinakalceta dvofazno, z uvodnim razpolovnim časom približno 6 ur in končnim razpolovnim časom od 30 do 40 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja cinakalceta je doseženo v 7 dneh ob minimalnem kopičenju. Farmakokinetika cinakalceta se s časom ne spreminja.

Biotransformacija

Presnova cinakalceta poteka z več encimi, pretežno s CYP3A4 in CYP1A2 (prispevek CYP1A2 klinično ni opredeljen). Glavni presnovki v obtoku so neaktivni.

Na podlagi podatkov *in vitro* cinakalcet močno zavira CYP2D6, a v klinično doseženih koncentracijah ne zavira drugih encimov CYP, vključno s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4 in ne inducira CYP1A2, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Po aplikaciji 75 mg radioaktivno označenega odmerka zdravim prostovoljcem se je cinakalcet hitro in izdatno presnovil z oksidacijo, ki ji je sledila konjugacija. Glavna pot izločanja radioaktivnosti je bilo izločanje presnovkov skozi ledvice. Približno 80 % odmerka se je pojavilo v urinu in 15 % v blatu.

Linearnost/nelinearnost

V razponu odmerkov od 30 do 180 mg enkrat na dan se AUC in C_{max} cinakalceta povečujeta približno linearno.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Kmalu po uporabi zdravila začne koncentracija PTH upadati in doseže najnižjo točko približno 2 do 6 ur po odmerku, kar ustreza C_{max} cinakalceta. Ko začne koncentracija cinakalceta upadati, se koncentracija PTH zvišuje do 12 ur po odmerku zdravila, nato ostane supresija PTH približno stalna do konca odmernega intervala enkrat na dan. Koncentracijo PTH so v kliničnih preskušanjih zdravila Mimpara merili na koncu odmernega intervala.

Starejši: V farmakokinetiki cinakalceta ni klinično pomembnih razlik glede na starost.

Insuficienca ledvic: Farmakokinetični profil cinakalceta pri bolnikih z blago, zmerno in hudo insuficienco ledvic ter pri bolnikih na hemodializi ali peritonealni dializi je primerljiv kot pri zdravih prostovoljcih.

Insuficienca jeter: Blaga okvara jeter ni pomembneje vplivala na farmakokinetiko cinakalceta. V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter je povprečna AUC cinakalceta pri preiskovancih z zmerno okvaro približno 2-krat večja, pri preiskovancih s hudo okvaro pa približno 4-krat večja. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je povprečni razpolovni čas cinakalceta podaljšan za 33 % in pri bolnikih s hudo okvaro jeter za 70 % . Okvarjeno delovanje jeter ne vpliva na vezavo cinakalceta na beljakovine. Ker so odmerki titrirani za vsakega bolnika posebej glede na parametre varnosti in učinkovitosti, pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno dodatno prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spol: Očistek cinakalceta je pri ženskah morda manjši kot pri moških. Ker je odmerek titriran za vsakega bolnika posebej, dodatno prilagajanje odmerka glede na spol ni potrebno.

Pediatrična populacija: Farmakokinetiko cinakalceta so raziskali pri pediatričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih z dializo, starih od 3 do 17 let. Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih cinakalceta enkrat na dan je bila koncentracija cinakalceta v plazmi (vrednosti C_{max} in AUC po normalizaciji za odmerek in telesno maso) podobna kot pri odraslih bolnikih.

Izvedli so populacijsko farmakokinetično analizo za oceno vplivov demografskih značilnosti. Ta analiza ni pokazala pomembnega vpliva starosti, spola, telesne površine in telesne mase na farmakokinetiko cinakalceta.

Kajenje: Očistek cinakalceta je pri kadilcih večji kot pri nekadilcih, verjetno zaradi indukcije presnove s CYP1A2. Če bolnik preneha ali začne kaditi, se koncentracija cinakalceta v plazmi lahko spremeni in lahko je potrebna prilagoditev odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Cinakalcet za kunce ni bil teratogen v odmerku, ki je bil (na podlagi AUC) 0,4-krat tolikšen kot največji človeški odmerek za sekundarni hiperparatiroidizem (180 mg/dan). Neteratogeni odmerek pri podganah je bil (na podlagi AUC) 4,4-krat tolikšen kot največji odmerek za sekundarni hiperparatiroidizem. Ob izpostavljenosti, ki je bila do 4-krat tolikšna kot pri humanem odmerku 180 mg/dan, zdravilo ni vplivalo na plodnost samcev ali samic (varnostne meje pri majhni populaciji bolnikov, ki so dobivali največji klinični odmerek 360 mg na dan, bi bile približno polovične glede na zgoraj navedene).

Ob največjem odmerku sta se rahlo zmanjšali telesna masa in uživanje hrane brejih podgan. Ob odmerkih, pri katerih so imele breje samice hudo hipokalcemijo, so ugotovili zmanjšanje telesne mase plodov. Cinakalcet pri kunkah dokazano prehaja skozi placentno pregrado.

Cinakalcet ni pokazal genotoksičnega ali kancerogenega potenciala. Varnostne meje, ugotovljene v toksikoloških študijah, so nizke zaradi hipokalcemije, ki omejuje odmerek in so jo opažali v živalskih modelih. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študijah kancerogenega potenciala pri glodalcih so ugotavljali katarakte in motnjave leč; takšnih sprememb niso ugotovili pri psih in opicah in tudi ne v kliničnih študijah, v katerih so spremljali nastajanje katarakt. Znano je, da se pri glodalcih zaradi hipokalcemije pojavijo katarakte.

V študijah *in vitro* so za transporter serotonina ugotovili 7-krat večje vrednosti IC_{50} in za K_{ATP} -kanale 12-krat večje vrednosti IC_{50} kot je bila EC_{50} za kalcij-zaznavajoče receptorje pod enakimi eksperimentalnimi pogoji. Klinični pomen tega ni znan, ni pa mogoče povsem izključiti možnosti delovanja cinakalceta na te sekundarne cilje.

V študijah toksičnosti pri mladih psih so opazili tremorje, ki so bili posledica zmanjšane kalcija v serumu, bruhanje, zmanjšanje telesne mase in zvečanje telesne mase, zmanjšano maso rdečih krvnih celic, rahlo zmanjšanje pri parametrih kostne denzitometrije, reverzibilno širjenje rasti ploščic dolgih kosti in histološke spremembe limfoidov (omejena na prsno votlino in pripisana kroničnemu bruhanju). Vse te učinke so opazili pri sistemski izpostavljenosti na osnovi AUC, približno enakovredne izpostavljenosti pri bolnikih z največjim odmerkom pri sekundarnem HPT.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zrnca

predgelirani škrob (koruzni)
mikrokristalna celuloza
povidon
krospovidon
silicijev dioksid, dentalni

Kapsula

črnilo: črni železov oksid, šelak, propilenglikol

Mimpara 1 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

želatina

rumeni železov oksid (E172)

indigotin (E132)

titanov dioksid (E171)

Mimpara 2,5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

želatina

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

Mimpara 5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

želatina

indigotin (E132)

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zrnca so na voljo v kapsulah za odpiranje. Glejte poglavje 6.1.

Kapsule so opremljene v plastenkah iz HDPE z indukcijsko zapečateni folijo in za otroke varno polipropilensko zaporko, pakiranih v škatlah. Ena plastenka vsebuje 30 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/292/013 – 1 mg kapsule za odpiranje

EU/1/04/292/014 – 2,5 mg kapsule za odpiranje

EU/1/04/292/015 – 5 mg kapsule za odpiranje

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. oktober 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 30 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/001 – škatla s 14 tabletami
EU/1/04/292/002 – škatla z 28 tabletami
EU/1/04/292/003 – škatla s 84 tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

mimpara 30 mg tableta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Mimpara 30 mg tableta
cinakalcet

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 30 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Ena platenka vsebuje 30 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

mimpara 30 mg tableta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 30 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Mimpara 60 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 60 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/005 – škatla s 14 tabletami
EU/1/04/292/006 – škatla z 28 tabletami
EU/1/04/292/007 – škatla s 84 tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

mimpara 60 mg tableta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Mimpara 60 mg tableta
cinakalcet

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 60 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 60 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Ena platenka vsebuje 30 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

mimpara 60 mg tableta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 60 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 60 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 90 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 90 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/009 – škatla s 14 tabletami
EU/1/04/292/010 – škatla z 28 tabletami
EU/1/04/292/011 – škatla s 84 tabletami

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

mimpara 90 mg tableta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Mimpara 90 mg tableta
cinakalcet

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 90 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 90 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Ena platenka vsebuje 30 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

mimpara 90 mg tableta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 90 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 90 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Laktoza monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 1 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 1 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca v kapsulah za odpiranje
30 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsul ne smete zaužiti. Kapsulo je treba odpreti in vsebino stresti v hrano. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

mimpara 1 mg kapsula za odpiranje

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 1 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 1 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca v kapsulah za odpiranje
30 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsul ne smete zaužiti. Kapsulo je treba odpreti in vsebino stresti v hrano. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 2,5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 2,5 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca v kapsulah za odpiranje
30 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsul ne smete zaužiti. Kapsulo je treba odpreti in vsebino stresti v hrano. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

mimpara 2,5 mg kapsula za odpiranje

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 2,5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 2,5 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca v kapsulah za odpiranje
30 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsul ne smete zaužiti. Kapsulo je treba odpreti in vsebino stresti v hrano. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 5 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca v kapsulah za odpiranje
30 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsul ne smete zaužiti. Kapsulo je treba odpreti in vsebino stresti v hrano. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

mimpara 5 mg kapsula za odpiranje

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Mimpara 5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
cinakalcet

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 5 mg cinakalceta (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca v kapsulah za odpiranje
30 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsul ne smete zaužiti. Kapsulo je treba odpreti in vsebino stresti v hrano. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/292/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Mimpara 30 mg filmsko obložene tablete
Mimpara 60 mg filmsko obložene tablete
Mimpara 90 mg filmsko obložene tablete
cinakalcet

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mimpara in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mimpara
3. Kako jemati zdravilo Mimpara
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mimpara
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mimpara in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Mimpara deluje tako, da v telesu uravnava koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH), kalcija in fosforja. Uporabljamo ga za zdravljenje težav z organi, ki jih imenujemo obščitnične žleze. Obščitnice so štiri majhne žleze, ki ležijo v vratu blizu žleze ščitnice in izločajo paratiroidni hormon (PTH).

Zdravilo Mimpara uporabljamo pri odraslih:

- za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri odraslih bolnikih z resno boleznijo ledvic, ki za odstranjevanje odpadnih snovi iz krvi potrebujejo dializo,
- za zmanjšanje zvišane koncentracije kalcija v krvi (hiperkalcemije) pri odraslih bolnikih z rakom obščitnic,
- za zmanjšanje zvišane koncentracije kalcija v krvi (hiperkalcemije) pri odraslih bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom, kadar odstranitev žlez ni mogoča.

Zdravilo Mimpara se uporablja pri otrocih, starih od 3 let do manj kot 18 let:

- za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri bolnikih z resno boleznijo ledvic, ki za odstranjevanje odpadnih snovi iz krvi potrebujejo dializo in stanja nimajo urejenega z drugimi zdravljenji.

Pri primarnem in sekundarnem hiperparatiroidizmu obščitnične žleze izločajo preveč PTH. "Primarni" pomeni, da hiperparatiroidizma ne povzroča kakšna druga bolezen, "sekundarni" pa pomeni, da ga povzroča neka druga bolezen, npr. bolezen ledvic. Oba, primarni in sekundarni hiperparatiroidizem, lahko povzročita izgubljanje kalcija iz kosti. Posledice so lahko bolečine v kosteh in zlomi kosti, težave s krvnimi in srčnimi žilami, ledvični kamni, duševna bolezen in koma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mimpara

Ne jemljite zdravila Mimpara če ste alergični na cinakalcet ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Ne jemljite zdravila Mimpara, če imate nizke koncentracije kalcija v krvi. Zdravnik vam bo kontroliral koncentracijo kalcija v krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Mimpara se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom jemanja zdravila Mimpara, morate zdravniku povedati, če imate ali ste kdaj imeli:

- **napade krčev** (epileptične napade ali konvulzije). Tveganje za pojav napadov krčev je večje, če ste jih imeli že kdaj prej,
- **težave z jetri,**
- **srčno popuščanje.**

Zdravilo Mimpara znižuje koncentracije kalcija. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mimpara, so poročali o življenjsko ogrožajočih dogodkih in smrtnih izidih, povezanih z nizko koncentracijo kalcija (hipokalcemijo).

Zdravniku morate povedati, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Mimpara pojavi kar koli od naslednjega, ker so to možni znaki nizke koncentracije kalcija: spazmi, trzanje ali krči v mišicah, omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust ali napadi krčev (konvulzije), zmedenost ali izguba zavesti.

Nizke koncentracije kalcija lahko vplivajo na vaš srčni ritem. Medtem ko jemljete zdravilo Mimpara, morate zdravniku povedati, če opazite nenavadno hiter ali razbijajoč srčni utrip, če imate težave s srčnim ritmom, ali če jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo težave s srčnim ritmom.

Za dodatne informacije glejte poglavje 4.

Med zdravljenjem z zdravilom Mimpara morate zdravniku povedati:

- če začnete ali prenehate kaditi, kajti to lahko vpliva na delovanje zdravila Mimpara.

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 18 let, ki imajo raka obščitnic ali primarni hiperparatiroidizem, ne smejo jemati zdravila Mimpara.

Če se zdravite zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma, vam mora zdravnik kontrolirati koncentracijo kalcija pred začetkom zdravljenja z zdravilom Mimpara in med zdravljenjem s tem zdravilom. Zdravnika morate obvestiti, če se vam pojavi kateri koli znak nizke koncentracije kalcija, kot je opisano zgoraj.

Pomembno je, da vzamete odmerek zdravila Mimpara, kot vam je naročil zdravnik.

Druga zdravila in zdravilo Mimpara

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti pa etelkalcetid ali kakšna druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo kalcija v krvi.

Zdravila Mimpara ne smete prejemati skupaj z etelkalcetidom.

Zdravniku morate povedati, če jemljete naslednja zdravila.

Zdravila, kot so naslednja, lahko vplivajo na delovanje zdravila Mimpara:

- zdravila za zdravljenje **kožnih in glivičnih okužb** (ketokonazol, itrakonazol in vorikonazol),
- zdravila za zdravljenje **bakterijskih okužb** (telitromicin, rifampicin in ciprofloksacin),
- zdravilo za zdravljenje okužbe s **HIV** in AIDS-a (ritonavir),
- zdravilo za zdravljenje **depresije** (fluvoksamin).

Zdravilo Mimpara lahko vpliva na delovanje zdravil, kot so naslednja:

- zdravila za zdravljenje **depresije** (amitriptilin, dezipramin, nortriptilin in klomipramin),
- zdravilo za lajšanje **kašlja** (dekstrometorfan),
- zdravila za zdravljenje **motenj srčnega ritma** (flekainid in propafenon),
- zdravila za zdravljenje **visokega krvnega tlaka** (metoprolol).

Zdravilo Mimpara skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Mimpara morate vzeti s hrano ali kmalu po jedi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Mimpara ni preizkušeno pri nosečnicah. Če zanosite, se bo zdravnik morda odločil, da vam zdravljenje prilagodi, ker lahko zdravilo Mimpara škoduje plodu.

Ni znano, ali se zdravilo Mimpara izloča v materino mleko. Zdravnik se bo pogovoril z vami o prenehanju bodisi dojenja bodisi zdravljenja z zdravilom Mimpara.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Mimpara, so poročali o omotici in napadih krčev. Če se vam pojavijo ti neželeni učinki, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Mimpara vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Mimpara

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Mimpara morate jemati.

Zdravilo Mimpara morate zaužiti, in sicer s hrano ali kmalu po jedi. Tablete morate vzeti cele in jih ne smete zgristi, zdrobiti ali lomiti.

Zdravilo Mimpara je na voljo tudi v obliki zrnč v kapsulah za odpiranje. Otroci, ki potrebujejo odmerke, manjše od 30 mg, in otroci, ki ne morejo pogoltniti tablet, morajo dobiti zdravilo Mimpara v obliki zrnč.

Zdravnik vam bo med zdravljenjem redno jemal kri, da bo nadziral potek, in če bo potrebno, vam bo prilagodil odmerek.

Če se zdravite zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma

Običajni začetni odmerek zdravila Mimpara pri odraslih je 30 mg (ena tableta) enkrat na dan.

Običajen začetni odmerek zdravila Mimpara za otroke, stare od 3 let do manj kot 18 let, je največ 0,20 mg/kg telesne mase na dan.

Če se zdravite zaradi raka na obščitnici ali primarnega hiperparatiroidizma
Običajni začetni odmerek zdravila Mimpara pri odraslih je 30 mg (ena tableta) dvakrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mimpara, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Mimpara, kot bi je smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom. Med možnimi znaki prevelikega odmerjanja so omrtvelost ali mravljinčenje okrog ust, bolečine ali krči v mišicah in napadi krčev.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Mimpara

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste pozabili odmerek zdravila Mimpara, vzemite naslednji odmerek kot po navadi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika:

- če se vam začnejo pojavljati omrtvelost ali mravljinčenje okrog ust, bolečine v mišicah ali krči in konvulzije. To so lahko znaki prenizke koncentracije kalcija (hipokalcemija).
- če se vam pojavi oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem (angioedem).

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- siljenje na bruhanje in bruhanje; ta neželena učinka sta po navadi blaga in ne trajata dolgo

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- omotica
- omrtvelost ali mravljinčenje (parestezija)
- izguba apetita (neješčnost) ali zmanjšanje apetita
- bolečina v mišici (mialgija)
- šibkost (astenija)
- izpuščaj
- znižanje koncentracij testosterona
- visoka koncentracija kalija v krvi (hiperkaliemija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- glavobol
- konvulzije (napadi krčev)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- okužba zgornjih dihal
- težave z dihanjem (dispneja)
- kašelj
- težave z želodcem (dispepsija)
- driska
- bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha
- zaprtost
- spazmi mišic
- bolečina v hrbtu
- nizka koncentracija kalcija v krvi (hipokalcemija)

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- koprivnica (urtikarija)
- otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem (angioedem)
- nenavadno hiter ali razbijajoč srčni utrip, ki je lahko povezan z nizkimi koncentracijami kalcija v krvi (podaljšanje intervala QT in ventrikularne motnje srčnega ritma zaradi hipokalcemije)

Pri zelo majhnem številu bolnikov s srčnim popuščanjem so po uporabi zdravila Mimpara zabeležili poslabšanje njihovega stanja in/ali nizek krvni tlak (hipotenzijo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mimpara

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na plastenki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mimpara

- Učinkovina je cinakalcet. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg, 60 mg ali 90 mg cinakalceta (v obliki klorida).
- Druge sestavine zdravila so:
 - predgelirani koruzni škrob
 - mikrokristalna celuloza
 - povidon
 - krospovidon
 - magnezijev stearat
 - brezvodni koloidni silicijev dioksid
- Tablete so obložene s:
 - karnauba voskom
 - Opadry zeleno (vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo, titanov dioksid (E171), gliceriltriacetat, indigotin (E132) in rumeni železov oksid (E172))
 - Opadry prozorno (vsebuje hipromelozo in makrogol)

Izgled zdravila Mimpara in vsebina pakiranja

Zdravilo Mimpara je svetlo zelena, filmsko obložena tableta. Tablete so ovalne oblike in imajo na eni strani oznako "30", "60" ali "90", na drugi strani pa napis "AMG".

30 mg tablete so približno 9,7 mm dolge in 6,0 mm široke.
60 mg tablete so približno 12,2 mm dolge in 7,6 mm široke.
90 mg tablete so približno 13,9 mm dolge in 8,7 mm široke.

Zdravilo Mimpara je na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 30 mg, 60 mg ali 90 mg filmsko obložene tablete. Vsak pretisni omot vsebuje 14, 28 ali 84 tablet v škatli.

Mimpara je na voljo v plastenkah (30 mg, 60 mg ali 90 mg filmsko obložene tablete) v škatli. Vsaka plastenka vsebuje 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

АмДжен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Mimpara 1 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
Mimpara 2,5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
Mimpara 5 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
cinakalcet

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mimpara in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mimpara
3. Kako jemati zdravilo Mimpara
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mimpara
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mimpara in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Mimpara deluje tako, da v telesu uravnava koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH), kalcija in fosforja. Uporabljamo ga za zdravljenje težav z organi, ki jih imenujemo obščitnične žleze. Obščitnice so štiri majhne žleze, ki ležijo v vratu blizu žleze ščitnice in izločajo paratiroidni hormon (PTH).

Zdravilo Mimpara uporabljamo pri odraslih:

- za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri odraslih bolnikih z resno boleznijo ledvic, ki za odstranjevanje odpadnih snovi iz krvi potrebujejo dializo,
- za zmanjšanje zvišane koncentracije kalcija v krvi (hiperkalcemije) pri odraslih bolnikih z rakom obščitnic,
- za zmanjšanje zvišane koncentracije kalcija v krvi (hiperkalcemije) pri odraslih bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom, kadar odstranitev žlez ni mogoča.

Zdravilo Mimpara se uporablja pri otrocih, starih od 3 let do manj kot 18 let:

- za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri bolnikih z resno boleznijo ledvic, ki za odstranjevanje odpadnih snovi iz krvi potrebujejo dializo in stanja nimajo urejenega z drugimi zdravljenji.

Pri primarnem in sekundarnem hiperparatiroidizmu obščitnične žleze izločajo preveč PTH. "Primarni" pomeni, da hiperparatiroidizma ne povzroča kakšna druga bolezen, "sekundarni" pa pomeni, da ga povzroča neka druga bolezen, npr. bolezen ledvic. Oba, primarni in sekundarni hiperparatiroidizem, lahko povzročita izgubljanje kalcija iz kosti. Posledice so lahko bolečine v kosteh in zlomi kosti, težave s krvnimi in srčnimi žilami, ledvični kamni, duševna bolezen in koma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mimpara

Ne jemljite zdravila Mimpara če ste alergični na cinakalcet ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Ne jemljite zdravila Mimpara, če imate nizke koncentracije kalcija v krvi. Zdravnik vam bo kontroliral koncentracijo kalcija v krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Mimpara se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom jemanja zdravila Mimpara, morate zdravniku povedati, če imate ali ste kdaj imeli:

- **napade krčev** (epileptične napade ali konvulzije). Tveganje za pojav napadov krčev je večje, če ste jih imeli že kdaj prej,
- **težave z jetri,**
- **srčno popuščanje.**

Zdravilo Mimpara znižuje koncentracije kalcija. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mimpara, so poročali o življenjsko ogrožajočih dogodkih in smrtnih izidih, povezanih z nizko koncentracijo kalcija (hipokalcemijo).

Zdravniku morate povedati, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Mimpara pojavi kar koli od naslednjega, ker so to možni znaki nizke koncentracije kalcija: spazmi, trzanje ali krči v mišicah, omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust ali napadi krčev (konvulzije), zmedenost ali izguba zavesti.

Nizke koncentracije kalcija lahko vplivajo na vaš srčni ritem. Medtem ko jemljete zdravilo Mimpara, morate zdravniku povedati, če opazite nenavadno hiter ali razbijajoč srčni utrip, če imate težave s srčnim ritmom, ali če jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo težave s srčnim ritmom.

Za dodatne informacije glejte poglavje 4.

Med zdravljenjem z zdravilom Mimpara morate zdravniku povedati:

- če začnete ali prenehate kaditi, kajti to lahko vpliva na delovanje zdravila Mimpara.

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 18 let, ki imajo raka obščitnic ali primarni hiperparatiroidizem, ne smejo jemati zdravila Mimpara.

Če se zdravite zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma, vam mora zdravnik kontrolirati koncentracijo kalcija pred začetkom zdravljenja z zdravilom Mimpara in med zdravljenjem s tem zdravilom. Zdravnika morate obvestiti, če se vam pojavi kateri koli znak nizke koncentracije kalcija, kot je opisano zgoraj.

Pomembno je, da vzamete odmerek zdravila Mimpara, kot vam je naročil zdravnik.

Druga zdravila in zdravilo Mimpara

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti pa etelkalcetid ali kakšna druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo kalcija v krvi.

Zdravila Mimpara ne smete prejemati skupaj z etelkalcetidom.

Zdravniku morate povedati, če jemljete naslednja zdravila.

Zdravila, kot so naslednja, lahko vplivajo na delovanje zdravila Mimpara:

- zdravila za zdravljenje **kožnih in glivičnih okužb** (ketokonazol, itrakonazol in vorikonazol),
- zdravila za zdravljenje **bakterijskih okužb** (telitromicin, rifampicin in ciprofloksacin),
- zdravilo za zdravljenje okužbe s **HIV** in AIDS (ritonavir),
- zdravilo za zdravljenje **depresije** (fluvoksamin).

Zdravilo Mimpara lahko vpliva na delovanje zdravil, kot so naslednja:

- zdravila za zdravljenje **depresije** (amitriptilin, dezipramin, nortriptilin in klomipramin),
- zdravilo za lajšanje **kašlja** (deksstrometorfan),
- zdravila za zdravljenje **motenj srčnega ritma** (flekainid in propafenon),
- zdravila za zdravljenje **visokega krvnega tlaka** (metoprolol).

Zdravilo Mimpara skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Mimpara morate vzeti s hrano ali kmalu po jedi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Mimpara ni preizkušeno pri nosečnicah. Če zanosite, se bo zdravnik morda odločil, da vam zdravljenje prilagodi, ker lahko zdravilo Mimpara škoduje plodu.

Ni znano, ali se zdravilo Mimpara izloča v materino mleko. Zdravnik se bo pogovoril z vami o prenehanju bodisi dojenja bodisi zdravljenja z zdravilom Mimpara.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Mimpara, so poročali o omotici in napadih krčev. Če se vam pojavijo ti neželeni učinki, ne upravljajte vozil in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Mimpara

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Mimpara morate vzeti.

Kapsul ne smete zaužiti celih. Kapsule morate odpreti in uporabiti celotno vsebino zrn. Za navodila o uporabi zrn zdravila Mimpara preberite poglavje na koncu tega navodila.

Da bi preprečili napake pri odmerjanju, se ne sme mešati zrn različnih jakosti.

Zrnca morate zaužiti s hrano ali kmalu po jedi.

Zdravilo Mimpara je na voljo tudi v obliki tablet. Otroci, ki potrebujejo odmerek 30 mg ali več in zmorejo pogoltniti tablete, lahko prejemajo ustrezne odmerke tablet zdravila Mimpara.

Zdravnik vam bo med zdravljenjem redno jemal kri, da bo nadziral potek, in če bo potrebno, vam bo prilagodil odmerek.

Če se zdravite zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma

Običajni začetni odmerek zdravila Mimpara pri odraslih je 30 mg (ena tableta) enkrat na dan.

Običajen začetni odmerek zdravila Mimpara za otroke, stare od 3 let do manj kot 18 let, je največ 0,20 mg/kg telesne mase na dan.

Če se zdravite zaradi raka na obščitnici ali primarnega hiperparatiroidizma
Običajni začetni odmerek zdravila Mimpara pri odraslih je 30 mg (ena tableta) dvakrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mimpara, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Mimpara, kot bi je smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom. Med možnimi znaki prevelikega odmerjanja so omrtvelost ali mravljinčenje okrog ust, bolečine ali krči v mišicah in napadi krčev.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Mimpara

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste pozabili odmerek zdravila Mimpara, vzemite naslednji odmerek kot po navadi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika:

- če se vam začnejo pojavljati omrtvelost ali mravljinčenje okrog ust, bolečine v mišicah ali krči in konvulzije. To so lahko znaki prenizke koncentracije kalcija (hipokalcemija).
- če se vam pojavi oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem (angioedem).

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- siljenje na bruhanje in bruhanje; ta neželena učinka sta po navadi blaga in ne trajata dolgo

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- omotica
- omrtvelost ali mravljinčenje (parestezija)
- izguba apetita (neješčnost) ali zmanjšanje apetita
- bolečina v mišici (mialgija)
- šibkost (astenija)
- izpuščaj
- znižanje koncentracij testosterona
- visoka koncentracija kalija v krvi (hiperkaliemija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- glavobol
- konvulzije (napadi krčev)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- okužba zgornjih dihal
- težave z dihanjem (dispneja)
- kašelj
- težave z želodcem (dispepsija)
- driska
- bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha
- zaprtost
- spazmi mišic
- bolečina v hrbtu
- nizka koncentracija kalcija v krvi (hipokalcemija)

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- koprivnica (urtikarija)
- otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem (angioedem)
- nenavadno hiter ali razbijajoč srčni utrip, ki je lahko povezan z nizkimi koncentracijami kalcija v krvi (podaljšanje intervala QT in ventrikularne motnje srčnega ritma zaradi hipokalcemije)

Pri zelo majhnem številu bolnikov s srčnim popuščanjem so po uporabi zdravila Mimpara zabeležili poslabšanje njihovega stanja in/ali nizek krvni tlak (hipotenzijo).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mimpara

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na platenki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Zdravila Mimpara ne shranjujte zmešanega s hrano ali tekočino.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mimpara

- Učinkovina je cinakalcet. Ena kapsula vsebuje 1 mg, 2,5 mg ali 5 mg zrnca cinakalceta (v obliki klorida).
- Ostale sestavine zrnca so:
 - predgelirani koruzni škrob
 - mikrokristalna celuloza
 - povidon
 - krospovidon
 - silicijev dioksid, dentalni
- Telo kapsule vsebuje:
 - črnilo: črni železov oksid, šelak, propilenglikol
 - želatino
 - rumeni železov oksid (E172) (1 mg in 2,5 mg kapsule)
 - indigotin (E132) (1 mg in 5 mg kapsule)
 - titanov dioksid (E171) (1 mg, 2,5 mg in 5 mg kapsule)

Izgled zdravila Mimpara in vsebina pakiranja

Zrnca zdravila Mimpara so bela ali skoraj bela in so na voljo v kapsulah za odpiranje. Kapsule imajo belo telo in obarvan pokrovček z oznako "1 mg" (temnozelen pokrovček), "2,5 mg" (rumen pokrovček) ali "5 mg" (moder pokrovček) na eni strani in oznako "AMG" na drugi strani.

Zdravilo Mimpara je na voljo v plastenkah z 1 mg, 2,5 mg ali 5 mg kapsulami, plastenka je v škatli. Ena plastenka vsebuje 30 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodila za jemanje zrnca zdravila Mimpara


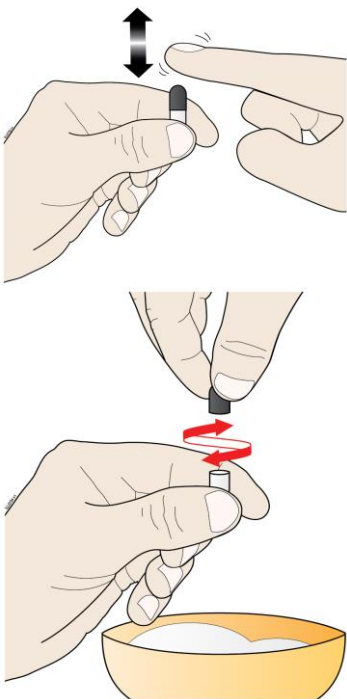
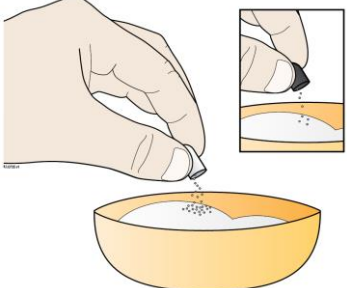
Zaužiti je treba le zrnca. Ovojnica kapsule ni za zaužitje.

Zrnca morate vzeti s hrano ali pijačo. Bolnikom, ki ne morejo požirati, lahko daste zrnca po sondi v želodec ("nazogastrični" ali "gastrostomijski" sondi, izdelani iz polivinilklorida) v majhni količini vode (vsaj 5 ml).

Za bolnike, ki lahko požirajo, boste potrebovali:

Majhno posodico, skodelico ali žlico z mehko hrano (na primer z jabolčno čežano ali jogurtom) ali tekočino (na primer z jabolčnim sokom ali ledvično formulo za dojenčke). Uporaba vode ni priporočljiva, ker lahko povzroči grenek okus zdravila. Količina uporabljene hrane bo odvisna od tega, koliko kapsul morate uporabiti vsak dan:

- Od 1 do 3 kapsule na dan uporabite vsaj 1 veliko žlico (15 ml)
- Od 4 do 6 kapsul na dan uporabite vsaj 2 veliki žlici (30 ml)

<ul style="list-style-type: none">• Temeljito si umijte roke z milom in vodo.• Preverite, da imate pravo jakost kapsul.• Nad čisto delovno površino vzemite iz plastenke toliko kapsul, kot sta vam zdravnik ali farmacevt naročila, da jih uporabite.• Ne mešajte zrn različnih jakosti, da boste preprečili uporabo nepravilnega odmerka.	
<p>Da boste kapsulo odprli:</p> <ul style="list-style-type: none">• Držite vsako kapsulo pokonci (tako, da je njen obarvani pokrovček zgoraj).• Rahlo potrkajte ob kapsulo, da se njena vsebina pomakne v spodnji (beli) del kapsule.• Držite kapsulo pokonci nad mehko hrano ali tekočino.• Previdno stisnite in rahlo zasučite njen zgornji del, da ga boste odstranili; pazite, da vsebine kapsule ne raztresete.	
<ul style="list-style-type: none">• Stresite celotno količino iz spodnjega dela kapsule v hrano ali tekočino.• Poskrbite, da boste v hrano ali tekočino stresli tudi preostanek vsebine iz zgornjega dela.	

Ovojnico kapsule zavrzite.



Takoj zaužijte vso hrano ali tekočino. Če ste za jemanje zrnca zdravila Mimpara uporabili hrano, potem nekaj popite, tako da boste zagotovo zaužili vse zdravilo.