

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mimpara 30 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 30 mg tabletka zawiera 2,74 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Jasnozielona, owalna, tabletka powlekana z napisem „AMG” z jednej strony oraz „30” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism - HPT) u chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) leczonych długotrwale dializą.

Produkt Mimpara może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne (patrz punkt 5.1).

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

- z rakiem przytarczyc.
- z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których ze względu na stężenie wapnia w surowicy krwi (według odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia) wskazana byłaby paratyreoidektomia (operacja usunięcia przytarczyc), ale u których wykonanie takiego zabiegu jest klinicznie niewłaściwe lub jest przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu Mimpara należy zwiększać co 2-4 tygodnie w celu osiągnięcia pożądanego stężenia hormonu przytarczyc (ang. parathyroid hormone – PTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH). Maksymalna dawka wynosi 180 mg raz na dobę. Stężenie PTH należy oznaczać przynajmniej 12 godzin po podaniu produktu Mimpara. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki produktu Mimpara. Stężenie PTH należy kontrolować mniej więcej co 1-3 miesiące w okresie leczenia podtrzymującego. Do pomiaru stężenia PTH można wykorzystywać test intact PTH (iPTH) lub

bio-intact PTH (biPTH). Podawanie produktu Mimpara nie wpływa na związek między iPTH a biPTH.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki produktu Mimpara. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej normy, należy podjąć odpowiednie działania, w tym dostosowanie dawek podawanych jednocześnie leków (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produkt Mimpara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecaną dawką początkową produktu Mimpara u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę produktu Mimpara należy stopniowo zwiększać co 2 do 4 tygodni według następującego schematu: 30 mg dwa razy na dobę, 60 mg dwa razy na dobę, 90 mg dwa razy na dobę oraz 90 mg trzy lub cztery razy na dobę, w zależności od potrzeb, w celu zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do górnej granicy normy lub poniżej górnej granicy. Dawka maksymalna stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 90 mg cztery razy na dobę.

Stężenie wapnia w surowicy należy zmierzyć w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia lub ustalenia dawki produktu Mimpara. Po ustaleniu wielkości dawki podtrzymującej, stężenie wapnia należy oznaczać co 2 do 3 miesięcy. Po osiągnięciu maksymalnej dawki produktu Mimpara należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć odstawienie produktu Mimpara (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Produkt Mimpara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej. Jednak pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni być ściśle monitorowani podczas okresu zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia produktem Mimpara (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Zaleca się przyjmowanie produktu Mimpara w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z pokarmem zwiększa się (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować w całości, nie dzieląc ich.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drgawki

W badaniach klinicznych drgawki zaobserwowano u 1,4% pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz u 0,47% pacjentów otrzymujących placebo. Chociaż przyczyna zgłaszanej różnicy w częstotliwości pojawienia się drgawek jest nieznana, próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Obniżenie ciśnienia i (lub) pogorszenie niewydolności serca

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu. Przypadki te mogły być spowodowane obniżeniem stężenia wapnia w surowicy. Dane z badań klinicznych wykazały, że obniżenie ciśnienia wystąpiło u 7% pacjentów leczonych cynakalcetem i u 12% pacjentów otrzymujących placebo, a niewydolność serca występowała u 2% pacjentów otrzymujących cynakalcet lub placebo.

Stężenie wapnia w surowicy

Leczenia produktem Mimpara nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest poniżej normy. Ze względu na fakt, że cynakalcet obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano produkt Mimpara, 4% oznaczeń stężenia wapnia w surowicy wynosiło poniżej 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). W przypadku hipokalcemii w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można zastosować środki wiążące fosforany zawierające wapń, witaminę D i (lub) zmienić stężenie wapnia w płynie dializacyjnym. Jeżeli hipokalcemia utrzymuje się, należy obniżyć dawkę lub odstawić produkt Mimpara. Do objawów hipokalcemii, które mogą wystąpić, należą parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, tężyłka i drgawki.

Cynakalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że u niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych cynakalcetem ryzyko wystąpienia hipokalcemii było większe (stężenie wapnia w surowicy < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) w porównaniu z dializowanymi pacjentami leczonymi cynakalcetem, co może być spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Ogólne

Adynamiczna choroba kości może rozwinąć się, jeżeli stężenie PTH pozostaje długotrwale obniżone o około 1,5 raza poniżej górnej granicy normy podczas oznaczania iPTH. Jeżeli stężenie PTH spadnie poniżej zalecanego pożądanego zakresu u pacjentów leczonych produktem Mimpara, należy zmniejszyć dawkę produktu i (lub) witaminy D lub przerwać leczenie.

Stężenie testosteronu

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenie testosteronu często jest poniżej normy. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami, stężenie wolnego testosteronu obniżyło się średnio o 31,3% u pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo po 6 miesiącach leczenia. Otwarte badanie, które było kontynuacją powyższego wykazało, że u pacjentów leczonych produktem Mimpara nie następuje dalsze zmniejszanie stężenia testosteronu ani wolnego, ani całkowitego w ciągu 3 lat trwania badania. Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu jest nieznane.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na możliwość od 2- do 4-krotnego zwiększenia stężenia cynakalcetu w osoczu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha), pacjenci ci powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia produktem Mimpara (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Laktoza

Pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, 200 mg 2 razy na dobę, wywołało około 2-krotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki produktu Mimpara może być konieczne, jeżeli pacjent otrzymujący go rozpoczyna lub przerywa stosowanie silnego inhibitora (np. ketokonazol, itraconazol, telitromycyna, worykonazol, rytonawir) bądź induktora (np. ryfampicyna) tego enzymu (patrz punkt 4.4).

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. W wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% wyższy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Nie wiadomo jak na stężenie cynakalcetu w osoczu wpływają silne inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna). Dostosowanie dawki może być konieczne, jeżeli pacjent zacznie palić lub rzuci palenie albo, jeżeli jednocześnie zostanie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

Węglan wapnia: Jednoczesne podawanie węglanu wapnia (pojedyncza dawka 1500 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Sewelamer: Jednoczesne podawanie sewelameru (2400 mg 3 razy na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Pantoprazol: Jednoczesne podawanie pantoprazolu (80 mg na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Wpływ cynakalcetu na inne leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być zmiana dawek przyjmowanych jednocześnie leków w przypadku podawania produktu Mimpara wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnym dawkowaniu, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol, dezypramina, nortryptylina, kłomipramina) (patrz punkt 4.4).

Dezypramina: Jednoczesne przyjmowanie 90 mg cynakalcetu 1 raz na dobę i 50 mg dezypraminy – trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego metabolizowanego głównie przez CYP2D6, znacząco (3,6-krotnie; 90% CI 3,0; 4,4) zwiększyło ekspozycję na dezypraminę u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

Warfaryna: Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII).

Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

Midazolam: Jednoczesne podawanie cynakalcetu (90 mg) z podawanym doustnie midazolamem (2 mg), który jest substratem dla CYP3A4 i CYP3A5, nie zmieniało farmakokinetyki midazolamu. Dane te sugerują, że cynakalcet nie wpływałby na farmakokinetykę takich grup leków, które metabolizowane są przez CYP3A4 i CYP3A5. Należą do nich m. in. leki immunosupresyjne, w tym cyklosporyna i takrolimus.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania cynakalcetu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego działania na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. W badaniach na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono objawów toksyczności dla zarodków i płodów, z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała płodu u szczurów w dawkach związanych z toksycznością u matki (patrz punkt 5.3). Produkt Mimpara należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cynakalcet jest wydzielany do mleka ludzkiego. Cynakalcet wydziela się do mleka karmiących szczurów (wysoki stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu). Po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka należy zdecydować o przerwaniu albo karmienia, albo podawania produktu Mimpara.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu cynakalcetu na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na płodność w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Wtórna nadczynność przytarczyc

Przedstawione dane z badań kontrolowanych dotyczą 656 pacjentów, którzy leczeni byli produktem Mimpara oraz 470 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez maksymalnie 6 miesięcy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, występujące odpowiednio u 31% pacjentów leczonych produktem Mimpara i 19% pacjentów przyjmujących placebo oraz u 27% pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz 15% pacjentów przyjmujących placebo. Nudności i wymioty były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu oraz miały charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami (1% w grupie placebo, 5% w grupie leczonej cynakalcetem) i wymiotami (< 1% w grupie placebo; 4% w grupie leczonej cynakalcetem).

Poniżej wymieniono działania niepożądane z podziałem na bardzo częste ($> 1/10$), częste ($> 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($> 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$). Wystąpienie ich można przypisać stosowaniu cynakalcetu na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego oraz ilości przeważającej w odniesieniu do grupy placebo w badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, parestezje

Niezbyt często: drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Niezbyt często: niestrawność, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie

Badania diagnostyczne

Często: hipokalcemia (patrz punkt 4.4), zmniejszenie stężenia testosteronu (patrz punkt 4.4)

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Profil bezpieczeństwa produktu Mimpara w tych grupach pacjentów jest na ogół podobny do profilu obserwowanego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w tych grupach pacjentów były nudności i wymioty. Drgawki były raportowane niezbyt często.

Doświadczenie z badań post-marketingowych

W trakcie stosowania produktu Mimpara po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano następujące działania niepożądane, których częstość występowania nie jest możliwa do określenia na podstawie dostępnych danych:

- W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu.
- Reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie dializowanym pacjentom dawek do 300 mg raz na dobę okazało się bezpieczne.

Przedawkowanie produktu Mimpara może prowadzić do hipokalcemii. W przypadku przedawkowania pacjentów należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zastosować

leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na fakt, że cynakalcet w znacznym stopniu wiąże się z białkami, hemodializa nie jest skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substancje wpływające na homeostazę wapnia, substancje przeciwprztyarczycowe. Kod ATC: H05BX01.

Mechanizm działania

Receptory wykrywające wapń na powierzchni głównych komórek gruczołu prztyarczycznego zapewniają podstawową regulację wydzielania PTH. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się na stałym poziomie w przerwie między dawkami.

Wtórna nadczynność prztyarczyc

Przeprowadzone zostały trzy, 6-miesięczne, kontrolowane placebo badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i z niewyrównaną wtórną HPT (n=1136). Parametry demograficzne i początkowe były reprezentatywne dla populacji pacjentów dializowanych z wtórną HPT. Średnie początkowe stężenia iPTH w 3 badaniach wynosiły odpowiednio 733 i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) w grupie leczonej cynakalcetem i w grupie otrzymującej placebo. 66% pacjentów otrzymywało witaminę D przed przystąpieniem do badania, zaś > 90% otrzymywało preparaty wiążące fosforany. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo i standardową opiekę, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, iloczynu Ca x P oraz stężeń wapnia i fosforu. Wyniki te były zgodne we wszystkich 3 badaniach. W każdym badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy (ilość pacjentów z iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) został osiągnięty przez 41%, 46% i 35% pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z 4%, 7% i 6% pacjentów otrzymujących placebo. Około 60% pacjentów leczonych cynakalcetem osiągnęło ≥ 30% zmniejszenie stężenia iPTH, a działanie to było jednakowe dla całego spektrum początkowych stężeń iPTH. Średnie zmniejszenie stężenia w surowicy Ca x P, wapnia i fosforu wynosiło odpowiednio 14%, 7% i 8%.

Obniżone stężenie iPTH i iloczyn Ca x P utrzymywały się przez 12 miesięcy leczenia. Cynakalcet zmniejszał stężenie iPTH i iloczyn Ca x P oraz stężenia wapnia i fosforu niezależnie od początkowego stężenia iPTH lub Ca x P, typu dializy (otrzewnowa lub hemodializa), czasu trwania dializy oraz podawania lub niepodawania witaminy D.

Zmniejszenie stężenia PTH wiązało się z nieistotnym zmniejszeniem stężenia markerów metabolizmu kostnego (fosfataza alkaliczna swoista dla kości, N-telopeptyd, obrót kostny i zwłóknienia kości). W zbiorczych danych z 6- i 12-miesięcznych badań klinicznych analizy Kaplana-Meiera dla złamań kości i paratyreoidektomii były statystycznie znacznie niższe w grupie leczonej cynakalcetem niż w grupie kontrolnej.

Dane uzyskane z badań klinicznych u niedializowanych pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek, u których wystąpiła wtórna nadczynność prztyarczyc, wskazują na to, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i wtórną nadczynnością prztyarczyc, leczonych dializami. U pacjentów z niewydolnością nerek niewymagających jeszcze dializoterapii nie określono jednak skuteczności, bezpieczeństwa,

optymalnych dawek ani też punktów docelowych leczenia. Dotychczasowe badania wykazują, że niedializowani pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek leczeni cynakalcetem narażeni są na większe ryzyko hipokalcemii niż dializowani pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni cynakalcetem. Może być to spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

W kluczowym badaniu 46 pacjentów (29 z rakiem przytarczyc i 17 z pierwotną nadczynnością przytarczyc), u których istniały przeciwwskazania do operacji usunięcia przytarczyc lub operacja zakończyła się niepowodzeniem, przyjmowało cynakalcet przez okres do 3 lat (średnio przez 328 dni w przypadku pacjentów z rakiem przytarczyc i średnio 347 dni w przypadku pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc). Cynakalcet podawano w dawkach w zakresie od 30 mg dwa razy na dobę do 90 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania było zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacjentów z rakiem przytarczyc średnie stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyło się z 14,1 mg/dl do 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l do 3,1 mmol/l), natomiast u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenie wapnia w surowicy krwi uległo zmniejszeniu z 12,7 mg/dl do 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l do 2,6 mmol/l). U 18 spośród 29 pacjentów (62%) z rakiem przytarczyc oraz u 15 z 17 pacjentów (88%) z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyło się o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu Mimpara maksymalne stężenie cynakalcetu w osoczu występuje w ciągu około 2 do 6 godzin. Na podstawie porównania poszczególnych badań bezwzględną biodostępność cynakalcetu u osobników na czczo oceniono na około 20-25%. Podawanie produktu Mimpara z pokarmem prowadzi do około 50-80% zwiększenia dostępności biologicznej cynakalcetu. Zwiększenie stężenia cynakalcetu w osoczu utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od zawartości tłuszczu w posiłku.

Przy dawce powyżej 200 mg wchłanianie uległo wysyceniu, prawdopodobnie ze względu na słabą rozpuszczalność.

Dystrybucja

Duża objętość dystrybucji (około 1000 litrów) wskazuje na znaczny stopień dystrybucji substancji. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% i w minimalnym stopniu rozmieszcza się w krwinkach czerwonych.

Po wchłonięciu stężenie cynakalcetu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania wynosi od 30 do 40 godzin. Stan równowagi stężenia jest osiągany w ciągu 7 dni z minimalną akumulacją. Farmakokinetyka cynakalcetu nie zmienia się w czasie.

Metabolizm

Cynakalcet jest metabolizowany przez liczne enzymy, głównie przez CYP3A4 i CYP1A2 (udział CYP1A2 nie został opisany klinicznie). Główne metabolity znajdujące się w krwioobiegu są nieaktywne.

Na podstawie danych z badań *in vitro* wiadomo, że cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6, lecz nie jest ani inhibitorem innych enzymów CYP w stężeniach osiąganych klinicznie, m.in. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ani nie jest induktorem CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Po podaniu zdrowym ochotnikom znakowanej izotopowo dawki 75 mg, cynakalcet był szybko i w znacznym stopniu metabolizowany na drodze oksydacji, a następnie sprzęgania. Wydalanie metabolitów przez nerki stanowiło dominującą drogę eliminacji radioaktywności. Około 80% dawki było odzyskiwane w moczu oraz 15% w kale.

Liniowość lub nieliniowość

Wartości AUC i $C_{\max}$ cynakalcetu rosną w przybliżeniu liniowo w zakresie dawek od 30 do 180 mg raz na dobę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zaraz po podaniu produktu stężenie PTH zmniejsza się, aż do osiągnięcia nadiru po 2 do 6 godzin po podaniu, co odpowiada osiągnięciu wartości $C_{\max}$ cynakalcetu. Dlatego, kiedy stężenie cynakalcetu zaczyna się zmniejszać, stężenie PTH wzrasta do 12 godzin po podaniu produktu, a następnie zahamowanie stężenia PTH utrzymuje się na w miarę stałym poziomie do końca dobowego okresu dawkowania. W badaniach klinicznych produktu Mimpara stężenie PTH było mierzone pod koniec okresu dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie występują żadne klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem w farmakokinetyce cynakalcetu.

Niewydolność nerek: Profil farmakokinetyczny cynakalcetu u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej jest porównywalny do profilu u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby: Łagodna niewydolność wątroby nie wywierała istotnego wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu. W porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności wątroby, średnia wartość AUC dla cynakalcetu była około 2 razy wyższa u pacjentów z łagodną niewydolnością oraz około 4 razy wyższa u pacjentów z ciężką niewydolnością. Średni okres półtrwania cynakalcetu ulega wydłużeniu o odpowiednio 33% i 70% u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na wiązanie się cynakalcetu z białkami. Ze względu na fakt, że dawki dobiera się indywidualnie na podstawie parametrów bezpieczeństwa i skuteczności, nie jest konieczna dodatkowa zmiana dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Płeć: Klirens cynakalcetu u kobiet może być niższy niż u mężczyzn. Ponieważ dawki dobiera się indywidualnie dla każdego pacjenta, nie jest konieczne dodatkowe dostosowanie dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka cynakalcetu została zbadana u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (6-17 lat) z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych dializie, którzy otrzymali pojedynczą, doustną dawkę 15 mg. Średnie wartości AUC i $C_{\max}$ [23,5 (zakres od 7,22 do 77,2) ng·godz/ml oraz 7,26 (zakres od 1,80 do 17,4) ng/ml, odpowiednio] były wśród około 30% średnich wartości dla AUC i $C_{\max}$ obserwowanych w pojedynczym badaniu z udziałem zdrowych, dorosłych pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę 30 mg [33,6 (zakres od 4,75 do 66,9) ng·godz/ml oraz 5,42 (zakres od 1,41 do 12,7) ng/ml, odpowiednio]. Ze względu na ograniczone dane dotyczące dzieci, nie można wykluczyć ryzyka stosowania większych dawek cynakalcetu u dzieci i młodzieży o mniejszej masie ciała (młodszych) w porównaniu z pacjentami z grupy dzieci i młodzieży o większej masie ciała (starszych). Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży po podaniu wielokrotnych dawek nie została zbadana.

Palenie tytoniu: Klirens cynakalcetu u palaczy jest wyższy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent rzuci

palenie lub zacznie palić, stężenie cynakalcetu w osoczu może się zmienić i może okazać się konieczne dostosowanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cynakalcet w dawce wynoszącej 0,4 (na podstawie AUC) maksymalnej dawki ludzkiej we wtórnej HPT (180 mg na dobę), nie wywierał działania teratogennego u królików. Nieteratogenna dawka u szczurów była 4,4 raza wyższa (na podstawie AUC) niż maksymalna dawka stosowana we wtórnej HPT. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji na dawki stanowiące maksymalnie 4-krotność dawki ludzkiej wynoszącej 180 mg/dobę (margines bezpieczeństwa w małych populacjach pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę kliniczną 360 mg na dobę równałby się około połowie wyżej wymienionych dawek).

U ciężarnych szczurów wystąpił nieznaczny spadek masy ciała oraz spożycia pokarmu po podaniu największej dawki. Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów w przypadku stosowania dawek powodujących u matek wystąpienie ciężkiej hipokalcemii. Wykazano, że cynakalcet przenika przez łożysko u królików.

Cynakalcet nie wykazywał żadnego potencjalnego działania genotoksycznego ani rakotwórczego. Na podstawie badań toksykologicznych można stwierdzić, iż marginesy bezpieczeństwa są małe ze względu na ograniczającą zakres dawek hipokalcemię zaobserwowaną w modelach zwierzęcych. Zaćma i zmętnienie soczewki były obserwowane po podaniu dawki wielokrotnej w badaniach toksykologicznych i rakotwórczych prowadzonych na gryzoniach, ale nie obserwowano ich u psów i małp oraz w badaniach klinicznych, w których zaćma była monitorowana. Wiadomo, że zaćma pojawia się u gryzoni w wyniku hipokalcemii.

W badaniach *in vitro* wartości IC_{50} dla przenośników serotoniny i kanałów K_{ATP} były odpowiednio 7-krotnie i 12-krotnie większe niż EC_{50} dla receptorów wapnia otrzymanych w tych samych warunkach doświadczalnych. Znaczenie kliniczne tych badań jest nieznane, aczkolwiek nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego wpływu cynakalcetu na te drugorzędowe parametry.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krospowidon
Stearynian magnezu
Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu

Otoczka tabletki

Wosk Carnauba
Opadry II zielony: (Laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171),
trioctan glicerolu, FD&C niebieski (E132), żelaza tlenek żółty (E172)
Opadry przezroczysty: (Hypromeloza, makrogol)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata.

Butelka: 4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aclar/PVC/PVAc/aluminium zawierający 14 tabletek. Opakowania z 1 blistrem (14 tabletek), 2 blisterami (28 tabletek), 6 blisterami (84 tabletki) w pudełku tekturowym.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z wacikiem z bawełny oraz zabezpieczającą przed dostępem dzieci polipropylenową zakrętką z uszczelką indukcyjną, zapakowana w pudełko tekturowe. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/001 – pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek

EU/1/04/292/002 – pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek

EU/1/04/292/003 – pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki

EU/1/04/292/004 – butelka zawierająca 30 tabletek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mimpara 60 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 60 mg tabletka zawiera 5,47 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Jasnozielona, owalna, tabletka powlekana z napisem „AMG” z jednej strony oraz „60” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.2 Wskazania do stosowania

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism - HPT) u chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) leczonych długotrwale dializą.

Produkt Mimpara może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne (patrz punkt 5.1).

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

- z rakiem przytarczyc.
- z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których ze względu na stężenie wapnia w surowicy krwi (według odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia) wskazana byłaby paratyreoidektomia (operacja usunięcia przytarczyc), ale u których wykonanie takiego zabiegu jest klinicznie niewłaściwe lub jest przeciwwskazane.

4.5 Dawkowanie i sposób podawania

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu Mimpara należy zwiększać co 2-4 tygodnie w celu osiągnięcia pożądanego stężenia hormonu przytarczyc (ang. parathyroid hormone – PTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH). Maksymalna dawka wynosi 180 mg raz na dobę. Stężenie PTH należy oznaczać przynajmniej 12 godzin po podaniu produktu Mimpara. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki produktu Mimpara. Stężenie PTH należy kontrolować mniej więcej co 1-3 miesiące w okresie leczenia podtrzymującego. Do pomiaru stężenia PTH można wykorzystywać test intact PTH (iPTH) lub

bio-intact PTH (biPTH). Podawanie produktu Mimpara nie wpływa na związek między iPTH a biPTH.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki produktu Mimpara. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej normy, należy podjąć odpowiednie działania, w tym dostosowanie dawek podawanych jednocześnie leków (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produkt Mimpara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecaną dawką początkową produktu Mimpara u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę produktu Mimpara należy stopniowo zwiększać co 2 do 4 tygodni według następującego schematu: 30 mg dwa razy na dobę, 60 mg dwa razy na dobę, 90 mg dwa razy na dobę oraz 90 mg trzy lub cztery razy na dobę, w zależności od potrzeb, w celu zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do górnej granicy normy lub poniżej górnej granicy. Dawka maksymalna stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 90 mg cztery razy na dobę.

Stężenie wapnia w surowicy należy zmierzyć w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia lub ustalenia dawki produktu Mimpara. Po ustaleniu wielkości dawki podtrzymującej, stężenie wapnia należy oznaczać co 2 do 3 miesięcy. Po osiągnięciu maksymalnej dawki produktu Mimpara należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć odstawienie produktu Mimpara (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Produkt Mimpara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej. Jednak pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni być ściśle monitorowani podczas okresu zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia produktem Mimpara (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Zaleca się przyjmowanie produktu Mimpara w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z pokarmem zwiększa się (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować w całości, nie dzieląc ich.

4.6 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drgawki

W badaniach klinicznych drgawki zaobserwowano u 1,4% pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz u 0,47% pacjentów otrzymujących placebo. Chociaż przyczyna zgłaszanej różnicy w częstotliwości pojawienia się drgawek jest nieznana, próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Obniżenie ciśnienia i (lub) pogorszenie niewydolności serca

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu. Przypadki te mogły być spowodowane obniżeniem stężenia wapnia w surowicy. Dane z badań klinicznych wykazały, że obniżenie ciśnienia wystąpiło u 7% pacjentów leczonych cynakalcetem i u 12% pacjentów otrzymujących placebo, a niewydolność serca występowała u 2% pacjentów otrzymujących cynakalcet lub placebo.

Stężenie wapnia w surowicy

Leczenia produktem Mimpara nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest poniżej normy. Ze względu na fakt, że cynakalcet obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano produkt Mimpara, 4% oznaczeń stężenia wapnia w surowicy wynosiło poniżej 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). W przypadku hipokalcemii w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można zastosować środki wiążące fosforany zawierające wapń, witaminę D i (lub) zmienić stężenie wapnia w płynie dializacyjnym. Jeżeli hipokalcemia utrzymuje się, należy obniżyć dawkę lub odstawić produkt Mimpara. Do objawów hipokalcemii, które mogą wystąpić, należą parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, tężyłka i drgawki.

Cynakalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że u niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych cynakalcetem ryzyko wystąpienia hipokalcemii było większe (stężenie wapnia w surowicy < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) w porównaniu z dializowanymi pacjentami leczonymi cynakalcetem, co może być spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Ogólne

Adynamiczna choroba kości może rozwinąć się, jeżeli stężenie PTH pozostaje długotrwale obniżone o około 1,5 raza poniżej górnej granicy normy podczas oznaczania iPTH. Jeżeli stężenie PTH spadnie poniżej zalecanego pożądanego zakresu u pacjentów leczonych produktem Mimpara, należy zmniejszyć dawkę produktu i (lub) witaminy D lub przerwać leczenie.

Stężenie testosteronu

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenie testosteronu często jest poniżej normy. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami, stężenie wolnego testosteronu obniżyło się średnio o 31,3% u pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo po 6 miesiącach leczenia. Otwarte badanie, które było kontynuacją powyższego wykazało, że u pacjentów leczonych produktem Mimpara nie następuje dalsze zmniejszanie stężenia testosteronu ani wolnego, ani całkowitego w ciągu 3 lat trwania badania. Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu jest nieznane.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na możliwość od 2- do 4-krotnego zwiększenia stężenia cynakalcetu w osoczu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha), pacjenci ci powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia produktem Mimpara (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Laktoza

Pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, 200 mg 2 razy na dobę, wywołało około 2-krotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki produktu Mimpara może być konieczne, jeżeli pacjent otrzymujący go rozpoczyna lub przerywa stosowanie silnego inhibitora (np. ketokonazol, itraconazol, telitromycyna, worykonazol, rytonawir) bądź induktora (np. ryfampicyna) tego enzymu (patrz punkt 4.4).

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. W wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% wyższy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Nie wiadomo jak na stężenie cynakalcetu w osoczu wpływają silne inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna). Dostosowanie dawki może być konieczne, jeżeli pacjent zacznie palić lub rzuci palenie albo, jeżeli jednocześnie zostanie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

Węglan wapnia: Jednoczesne podawanie węglanu wapnia (pojedyncza dawka 1500 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Sewelamer: Jednoczesne podawanie sewelameru (2400 mg 3 razy na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Pantoprazol: Jednoczesne podawanie pantoprazolu (80 mg na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Wpływ cynakalcetu na inne leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być zmiana dawek przyjmowanych jednocześnie leków w przypadku podawania produktu Mimpara wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnym dawkowaniu, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol, dezypramina, nortryptylina, kломipramina) (patrz punkt 4.4).

Dezypramina: Jednoczesne przyjmowanie 90 mg cynakalcetu 1 raz na dobę i 50 mg dezypraminy – trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego metabolizowanego głównie przez CYP2D6, znacząco (3,6-krotnie; 90% CI 3,0; 4,4) zwiększyło ekspozycję na dezypraminę u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

Warfaryna: Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII).

Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

Midazolam: Jednoczesne podawanie cynakalcetu (90 mg) z podawanym doustnie midazolamem (2 mg), który jest substratem dla CYP3A4 i CYP3A5, nie zmieniało farmakokinetyki midazolamu. Dane te sugerują, że cynakalcet nie wpływałby na farmakokinetykę takich grup leków, które metabolizowane są przez CYP3A4 i CYP3A5. Należą do nich m. in. leki immunosupresyjne, w tym cyklosporyna i takrolimus.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania cynakalcetu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego działania na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. W badaniach na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono objawów toksyczności dla zarodków i płodów, z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała płodu u szczurów w dawkach związanych z toksycznością u matki (patrz punkt 5.3). Produkt Mimpara należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cynakalcet jest wydzielany do mleka ludzkiego. Cynakalcet wydzielą się do mleka karmiących szczurów (wysoki stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu). Po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka należy zdecydować o przerwaniu albo karmienia, albo podawania produktu Mimpara.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu cynakalcetu na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na płodność w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Wtórna nadczynność przytarczyc

Przedstawione dane z badań kontrolowanych dotyczą 656 pacjentów, którzy leczeni byli produktem Mimpara oraz 470 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez maksymalnie 6 miesięcy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, występujące odpowiednio u 31% pacjentów leczonych produktem Mimpara i 19% pacjentów przyjmujących placebo oraz u 27% pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz 15% pacjentów przyjmujących placebo. Nudności i wymioty były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu oraz miały charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami (1% w grupie placebo, 5% w grupie leczonej cynakalcetem) i wymiotami (< 1% w grupie placebo; 4% w grupie leczonej cynakalcetem).

Poniżej wymieniono działania niepożądane z podziałem na bardzo częste ($> 1/10$), częste ($> 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($> 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$). Wystąpienie ich można przypisać stosowaniu cynakalcetu na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego oraz ilości przeważającej w odniesieniu do grupy placebo w badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, parestezje

Niezbyt często: drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Niezbyt często: niestrawność, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie

Badania diagnostyczne

Często: hipokalcemia (patrz punkt 4.4), zmniejszenie stężenia testosteronu (patrz punkt 4.4)

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Profil bezpieczeństwa produktu Mimpara w tych grupach pacjentów jest na ogół podobny do profilu obserwowanego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w tych grupach pacjentów były nudności i wymioty. Drgawki były raportowane niezbyt często.

Doświadczenie z badań post-marketingowych

W trakcie stosowania produktu Mimpara po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano następujące działania niepożądane, których częstość występowania nie jest możliwa do określenia na podstawie dostępnych danych:

- W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu.
- Reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie dializowanym pacjentom dawek do 300 mg raz na dobę okazało się bezpieczne.

Przedawkowanie produktu Mimpara może prowadzić do hipokalcemii. W przypadku przedawkowania pacjentów należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zastosować

leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na fakt, że cynakalcet w znacznym stopniu wiąże się z białkami, hemodializa nie jest skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substancje wpływające na homeostazę wapnia, substancje przeciwprztyarczycowe. Kod ATC: H05BX01.

Mechanizm działania

Receptory wykrywające wapń na powierzchni głównych komórek gruczołu prztyarczycznego zapewniają podstawową regulację wydzielania PTH. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się na stałym poziomie w przerwie między dawkami.

Wtórna nadczynność prztyarczyc

Przeprowadzone zostały trzy, 6-miesięczne, kontrolowane placebo badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i z niewyrównaną wtórną HPT (n=1136). Parametry demograficzne i początkowe były reprezentatywne dla populacji pacjentów dializowanych z wtórną HPT. Średnie początkowe stężenia iPTH w 3 badaniach wynosiły odpowiednio 733 i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) w grupie leczonej cynakalcetem i w grupie otrzymującej placebo. 66% pacjentów otrzymywało witaminę D przed przystąpieniem do badania, zaś > 90% otrzymywało preparaty wiążące fosforany. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo i standardową opiekę, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, iloczynu Ca x P oraz stężeń wapnia i fosforu. Wyniki te były zgodne we wszystkich 3 badaniach. W każdym badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy (ilość pacjentów z iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) został osiągnięty przez 41%, 46% i 35% pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z 4%, 7% i 6% pacjentów otrzymujących placebo. Około 60% pacjentów leczonych cynakalcetem osiągnęło ≥ 30% zmniejszenie stężenia iPTH, a działanie to było jednakowe dla całego spektrum początkowych stężeń iPTH. Średnie zmniejszenie stężenia w surowicy Ca x P, wapnia i fosforu wynosiło odpowiednio 14%, 7% i 8%.

Obniżone stężenie iPTH i iloczyn Ca x P utrzymywały się przez 12 miesięcy leczenia. Cynakalcet zmniejszał stężenie iPTH i iloczyn Ca x P oraz stężenia wapnia i fosforu niezależnie od początkowego stężenia iPTH lub Ca x P, typu dializy (otrzewnowa lub hemodializa), czasu trwania dializy oraz podawania lub niepodawania witaminy D.

Zmniejszenie stężenia PTH wiązało się z nieistotnym zmniejszeniem stężenia markerów metabolizmu kostnego (fosfataza alkaliczna swoista dla kości, N-telopeptyd, obrót kostny i zwłóknienia kości). W zbiorczych danych z 6- i 12-miesięcznych badań klinicznych analizy Kaplana-Meiera dla złamań kości i paratyreoidektomii były statystycznie znacznie niższe w grupie leczonej cynakalcetem niż w grupie kontrolnej.

Dane uzyskane z badań klinicznych u niedializowanych pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek, u których wystąpiła wtórna nadczynność prztyarczyc, wskazują na to, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i wtórną nadczynnością prztyarczyc, leczonych dializami. U pacjentów z niewydolnością nerek niewymagających jeszcze dializoterapii nie określono jednak skuteczności, bezpieczeństwa,

optymalnych dawek ani też punktów docelowych leczenia. Dotychczasowe badania wykazują, że niedializowani pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek leczeni cynakalcetem narażeni są na większe ryzyko hipokalcemii niż dializowani pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni cynakalcetem. Może być to spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

W kluczowym badaniu 46 pacjentów (29 z rakiem przytarczyc i 17 z pierwotną nadczynnością przytarczyc), u których istniały przeciwwskazania do operacji usunięcia przytarczyc lub operacja zakończyła się niepowodzeniem, przyjmowało cynakalcet przez okres do 3 lat (średnio przez 328 dni w przypadku pacjentów z rakiem przytarczyc i średnio 347 dni w przypadku pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc). Cynakalcet podawano w dawkach w zakresie od 30 mg dwa razy na dobę do 90 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania było zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacjentów z rakiem przytarczyc średnie stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyło się z 14,1 mg/dl do 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l do 3,1 mmol/l), natomiast u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenie wapnia w surowicy krwi uległo zmniejszeniu z 12,7 mg/dl do 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l do 2,6 mmol/l). U 18 spośród 29 pacjentów (62%) z rakiem przytarczyc oraz u 15 z 17 pacjentów (88%) z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyło się o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu Mimpara maksymalne stężenie cynakalcetu w osoczu występuje w ciągu około 2 do 6 godzin. Na podstawie porównania poszczególnych badań bezwzględną biodostępność cynakalcetu u osobników na czczo oceniono na około 20-25%. Podawanie produktu Mimpara z pokarmem prowadzi do około 50-80% zwiększenia dostępności biologicznej cynakalcetu. Zwiększenie stężenia cynakalcetu w osoczu utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od zawartości tłuszczu w posiłku.

Przy dawce powyżej 200 mg wchłanianie uległo wysyceniu, prawdopodobnie ze względu na słabą rozpuszczalność.

Dystrybucja

Duża objętość dystrybucji (około 1000 litrów) wskazuje na znaczny stopień dystrybucji substancji. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% i w minimalnym stopniu rozmieszcza się w krwinkach czerwonych.

Po wchłonięciu stężenie cynakalcetu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania wynosi od 30 do 40 godzin. Stan równowagi stężenia jest osiągany w ciągu 7 dni z minimalną akumulacją. Farmakokinetyka cynakalcetu nie zmienia się w czasie.

Metabolizm

Cynakalcet jest metabolizowany przez liczne enzymy, głównie przez CYP3A4 i CYP1A2 (udział CYP1A2 nie został opisany klinicznie). Główne metabolity znajdujące się w krwioobiegu są nieaktywne.

Na podstawie danych z badań *in vitro* wiadomo, że cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6, lecz nie jest ani inhibitorem innych enzymów CYP w stężeniach osiąganych klinicznie, m.in. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ani nie jest induktorem CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Po podaniu zdrowym ochotnikom znakowanej izotopowo dawki 75 mg, cynakalcet był szybko i w znacznym stopniu metabolizowany na drodze oksydacji, a następnie sprzęgania. Wydalanie metabolitów przez nerki stanowiło dominującą drogę eliminacji radioaktywności. Około 80% dawki było odzyskiwane w moczu oraz 15% w kale.

Liniowość lub nieliniowość

Wartości AUC i $C_{\max}$ cynakalcetu rosną w przybliżeniu liniowo w zakresie dawek od 30 do 180 mg raz na dobę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zaraz po podaniu produktu stężenie PTH zmniejsza się, aż do osiągnięcia nadiru po 2 do 6 godzin po podaniu, co odpowiada osiągnięciu wartości $C_{\max}$ cynakalcetu. Dlatego, kiedy stężenie cynakalcetu zaczyna się zmniejszać, stężenie PTH wzrasta do 12 godzin po podaniu produktu, a następnie zahamowanie stężenia PTH utrzymuje się na w miarę stałym poziomie do końca dobowego okresu dawkowania. W badaniach klinicznych produktu Mimpara stężenie PTH było mierzone pod koniec okresu dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie występują żadne klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem w farmakokinetyce cynakalcetu.

Niewydolność nerek: Profil farmakokinetyczny cynakalcetu u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej jest porównywalny do profilu u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby: Łagodna niewydolność wątroby nie wywierała istotnego wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu. W porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności wątroby, średnia wartość AUC dla cynakalcetu była około 2 razy wyższa u pacjentów z łagodną niewydolnością oraz około 4 razy wyższa u pacjentów z ciężką niewydolnością. Średni okres półtrwania cynakalcetu ulega wydłużeniu o odpowiednio 33% i 70% u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na wiązanie się cynakalcetu z białkami. Ze względu na fakt, że dawki dobiera się indywidualnie na podstawie parametrów bezpieczeństwa i skuteczności, nie jest konieczna dodatkowa zmiana dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Płeć: Klirens cynakalcetu u kobiet może być niższy niż u mężczyzn. Ponieważ dawki dobiera się indywidualnie dla każdego pacjenta, nie jest konieczne dodatkowe dostosowanie dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka cynakalcetu została zbadana u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (6-17 lat) z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych dializie, którzy otrzymali pojedynczą, doustną dawkę 15 mg. Średnie wartości AUC i $C_{\max}$ [23,5 (zakres od 7,22 do 77,2) ng·godz/ml oraz 7,26 (zakres od 1,80 do 17,4) ng/ml, odpowiednio] były wśród około 30% średnich wartości dla AUC i $C_{\max}$ obserwowanych w pojedynczym badaniu z udziałem zdrowych, dorosłych pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę 30 mg [33,6 (zakres od 4,75 do 66,9) ng·godz/ml oraz 5,42 (zakres od 1,41 do 12,7) ng/ml, odpowiednio]. Ze względu na ograniczone dane dotyczące dzieci, nie można wykluczyć ryzyka stosowania większych dawek cynakalcetu u dzieci i młodzieży o mniejszej masie ciała (młodszych) w porównaniu z pacjentami z grupy dzieci i młodzieży o większej masie ciała (starszych). Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży po podaniu wielokrotnych dawek nie została zbadana.

Palenie tytoniu: Klirens cynakalcetu u palaczy jest wyższy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent rzuci

palenie lub zacznie palić, stężenie cynakalcetu w osoczu może się zmienić i może okazać się konieczne dostosowanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cynakalcet w dawce wynoszącej 0,4 (na podstawie AUC) maksymalnej dawki ludzkiej we wtórnej HPT (180 mg na dobę), nie wywierał działania teratogennego u królików. Nieteratogenna dawka u szczurów była 4,4 raza wyższa (na podstawie AUC) niż maksymalna dawka stosowana we wtórnej HPT. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji na dawki stanowiące maksymalnie 4-krotność dawki ludzkiej wynoszącej 180 mg/dobę (margines bezpieczeństwa w małych populacjach pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę kliniczną 360 mg na dobę równałby się około połowie wyżej wymienionych dawek).

U ciężarnych szczurów wystąpił nieznaczny spadek masy ciała oraz spożycia pokarmu po podaniu największej dawki. Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów w przypadku stosowania dawek powodujących u matek wystąpienie ciężkiej hipokalcemii. Wykazano, że cynakalcet przenika przez łożysko u królików.

Cynakalcet nie wykazywał żadnego potencjalnego działania genotoksycznego ani rakotwórczego. Na podstawie badań toksykologicznych można stwierdzić, iż marginesy bezpieczeństwa są małe ze względu na ograniczającą zakres dawek hipokalcemię zaobserwowaną w modelach zwierzęcych. Zaćma i zmętnienie soczewki były obserwowane po podaniu dawki wielokrotnej w badaniach toksykologicznych i rakotwórczych prowadzonych na gryzoniach, ale nie obserwowano ich u psów i małp oraz w badaniach klinicznych, w których zaćma była monitorowana. Wiadomo, że zaćma pojawia się u gryzoni w wyniku hipokalcemii.

W badaniach *in vitro* wartości IC_{50} dla przenośników serotoniny i kanałów K_{ATP} były odpowiednio 7-krotnie i 12-krotnie większe niż EC_{50} dla receptorów wapnia otrzymanych w tych samych warunkach doświadczalnych. Znaczenie kliniczne tych badań jest nieznane, aczkolwiek nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego wpływu cynakalcetu na te drugorzędowe parametry.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krospowidon
Stearynian magnezu
Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu

Otoczka tabletki

Wosk Carnauba
Opadry II zielony: (Laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), trioctan glicerolu, FD&C niebieski (E132), żelaza tlenek żółty (E172)
Opadry przezroczysty: (Hypromeloza, makrogol)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata.

Butelka: 4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aclar/PVC/PVAc/aluminium zawierający 14 tabletek. Opakowania z 1 blistrem (14 tabletek), 2 blisterami (28 tabletek), 6 blisterami (84 tabletki) w pudełku tekturowym.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z wacikiem z bawełny oraz zabezpieczającą przed dostępem dzieci polipropylenową zakrętką z uszczelką indukcyjną, zapakowana w pudełko tekturowe. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/005 – pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek

EU/1/04/292/006 – pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek

EU/1/04/292/007 – pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki

EU/1/04/292/008 – butelka zawierająca 30 tabletek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mimpara 90 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 90 mg tabletka zawiera 8,21 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Jasnozielona, owalna, tabletka powlekana z napisem „AMG” z jednej strony oraz „90” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.3 Wskazania do stosowania

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism - HPT) u chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) leczonych długotrwale dializą.

Produkt Mimpara może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne (patrz punkt 5.1).

Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

- z rakiem przytarczyc.
- z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których ze względu na stężenie wapnia w surowicy krwi (według odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia) wskazana byłaby paratyreoidektomia (operacja usunięcia przytarczyc), ale u których wykonanie takiego zabiegu jest klinicznie niewłaściwe lub jest przeciwwskazane.

4.8 Dawkowanie i sposób podawania

Wtórna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu Mimpara należy zwiększać co 2-4 tygodnie w celu osiągnięcia pożądanego stężenia hormonu przytarczyc (ang. parathyroid hormone – PTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH). Maksymalna dawka wynosi 180 mg raz na dobę. Stężenie PTH należy oznaczać przynajmniej 12 godzin po podaniu produktu Mimpara. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki produktu Mimpara. Stężenie PTH należy kontrolować mniej więcej co 1-3 miesiące w okresie leczenia podtrzymującego. Do pomiaru stężenia PTH można wykorzystywać test intact PTH (iPTH) lub

bio-intact PTH (biPTH). Podawanie produktu Mimpara nie wpływa na związek między iPTH a biPTH.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki produktu Mimpara. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej normy, należy podjąć odpowiednie działania, w tym dostosowanie dawek podawanych jednocześnie leków (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produkt Mimpara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Zalecaną dawką początkową produktu Mimpara u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę produktu Mimpara należy stopniowo zwiększać co 2 do 4 tygodni według następującego schematu: 30 mg dwa razy na dobę, 60 mg dwa razy na dobę, 90 mg dwa razy na dobę oraz 90 mg trzy lub cztery razy na dobę, w zależności od potrzeb, w celu zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do górnej granicy normy lub poniżej górnej granicy. Dawka maksymalna stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 90 mg cztery razy na dobę.

Stężenie wapnia w surowicy należy zmierzyć w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia lub ustalenia dawki produktu Mimpara. Po ustaleniu wielkości dawki podtrzymującej, stężenie wapnia należy oznaczać co 2 do 3 miesięcy. Po osiągnięciu maksymalnej dawki produktu Mimpara należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeżeli nie udaje się utrzymać klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy, należy rozważyć odstawienie produktu Mimpara (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Produkt Mimpara nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej. Jednak pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni być ściśle monitorowani podczas okresu zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia produktem Mimpara (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Zaleca się przyjmowanie produktu Mimpara w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z pokarmem zwiększa się (patrz punkt 5.2). Tabletki należy przyjmować w całości, nie dzieląc ich.

4.9 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drgawki

W badaniach klinicznych drgawki zaobserwowano u 1,4% pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz u 0,47% pacjentów otrzymujących placebo. Chociaż przyczyna zgłaszanej różnicy w częstotliwości pojawienia się drgawek jest nieznana, próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Obniżenie ciśnienia i (lub) pogorszenie niewydolności serca

W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu. Przypadki te mogły być spowodowane obniżeniem stężenia wapnia w surowicy. Dane z badań klinicznych wykazały, że obniżenie ciśnienia wystąpiło u 7% pacjentów leczonych cynakalcetem i u 12% pacjentów otrzymujących placebo, a niewydolność serca występowała u 2% pacjentów otrzymujących cynakalcet lub placebo.

Stężenie wapnia w surowicy

Leczenia produktem Mimpara nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których stężenie wapnia w surowicy (po uwzględnieniu stężenia albumin) jest poniżej normy. Ze względu na fakt, że cynakalcet obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano produkt Mimpara, 4% oznaczeń stężenia wapnia w surowicy wynosiło poniżej 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). W przypadku hipokalcemii w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można zastosować środki wiążące fosforany zawierające wapń, witaminę D i (lub) zmienić stężenie wapnia w płynie dializacyjnym. Jeżeli hipokalcemia utrzymuje się, należy obniżyć dawkę lub odstawić produkt Mimpara. Do objawów hipokalcemii, które mogą wystąpić, należą parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, tężyłka i drgawki.

Cynakalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że u niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych cynakalcetem ryzyko wystąpienia hipokalcemii było większe (stężenie wapnia w surowicy < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) w porównaniu z dializowanymi pacjentami leczonymi cynakalcetem, co może być spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Ogólne

Adynamiczna choroba kości może rozwinąć się, jeżeli stężenie PTH pozostaje długotrwale obniżone o około 1,5 raza poniżej górnej granicy normy podczas oznaczania iPTH. Jeżeli stężenie PTH spadnie poniżej zalecanego pożądanego zakresu u pacjentów leczonych produktem Mimpara, należy zmniejszyć dawkę produktu i (lub) witaminy D lub przerwać leczenie.

Stężenie testosteronu

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek stężenie testosteronu często jest poniżej normy. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami, stężenie wolnego testosteronu obniżyło się średnio o 31,3% u pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz o 16,3% u pacjentów otrzymujących placebo po 6 miesiącach leczenia. Otwarte badanie, które było kontynuacją powyższego wykazało, że u pacjentów leczonych produktem Mimpara nie następuje dalsze zmniejszanie stężenia testosteronu ani wolnego, ani całkowitego w ciągu 3 lat trwania badania. Kliniczne znaczenie takiego zmniejszenia stężenia testosteronu jest nieznane.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na możliwość od 2- do 4-krotnego zwiększenia stężenia cynakalcetu w osoczu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha), pacjenci ci powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia produktem Mimpara (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Laktoza

Pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, 200 mg 2 razy na dobę, wywołało około 2-krotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki produktu Mimpara może być konieczne, jeżeli pacjent otrzymujący go rozpoczyna lub przerywa stosowanie silnego inhibitora (np. ketokonazol, itraconazol, telitromycyna, worykonazol, rytonawir) bądź induktora (np. ryfampicyna) tego enzymu (patrz punkt 4.4).

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. W wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% wyższy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Nie wiadomo jak na stężenie cynakalcetu w osoczu wpływają silne inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna). Dostosowanie dawki może być konieczne, jeżeli pacjent zacznie palić lub rzuci palenie albo, jeżeli jednocześnie zostanie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

Węglan wapnia: Jednoczesne podawanie węglanu wapnia (pojedyncza dawka 1500 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Sewelamer: Jednoczesne podawanie sewelameru (2400 mg 3 razy na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Pantoprazol: Jednoczesne podawanie pantoprazolu (80 mg na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

Wpływ cynakalcetu na inne leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6): Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być zmiana dawek przyjmowanych jednocześnie leków w przypadku podawania produktu Mimpara wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnym dawkowaniu, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol, dezypramina, nortryptylina, kломipramina) (patrz punkt 4.4).

Dezypramina: Jednoczesne przyjmowanie 90 mg cynakalcetu 1 raz na dobę i 50 mg dezypraminy – trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego metabolizowanego głównie przez CYP2D6, znacząco (3,6-krotnie; 90% CI 3,0; 4,4) zwiększyło ekspozycję na dezypraminę u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

Warfaryna: Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII).

Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

Midazolam: Jednoczesne podawanie cynakalcetu (90 mg) z podawanym doustnie midazolamem (2 mg), który jest substratem dla CYP3A4 i CYP3A5, nie zmieniało farmakokinetyki midazolamu. Dane te sugerują, że cynakalcet nie wpływałby na farmakokinetykę takich grup leków, które metabolizowane są przez CYP3A4 i CYP3A5. Należą do nich m. in. leki immunosupresyjne, w tym cyklosporyna i takrolimus.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania cynakalcetu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego działania na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. W badaniach na ciężarnych szczurach i królikach nie stwierdzono objawów toksyczności dla zarodków i płodów, z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała płodu u szczurów w dawkach związanych z toksycznością u matki (patrz punkt 5.3). Produkt Mimpara należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cynakalcet jest wydzielany do mleka ludzkiego. Cynakalcet wydzielą się do mleka karmiących szczurów (wysoki stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu). Po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka należy zdecydować o przerwaniu albo karmienia, albo podawania produktu Mimpara.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu cynakalcetu na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na płodność w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Wtórna nadczynność przytarczyc

Przedstawione dane z badań kontrolowanych dotyczą 656 pacjentów, którzy leczeni byli produktem Mimpara oraz 470 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez maksymalnie 6 miesięcy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, występujące odpowiednio u 31% pacjentów leczonych produktem Mimpara i 19% pacjentów przyjmujących placebo oraz u 27% pacjentów leczonych produktem Mimpara oraz 15% pacjentów przyjmujących placebo. Nudności i wymioty były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu oraz miały charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami (1% w grupie placebo, 5% w grupie leczonej cynakalcetem) i wymiotami (< 1% w grupie placebo; 4% w grupie leczonej cynakalcetem).

Poniżej wymieniono działania niepożądane z podziałem na bardzo częste ($> 1/10$), częste ($> 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($> 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$). Wystąpienie ich można przypisać stosowaniu cynakalcetu na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego oraz ilości przeważającej w odniesieniu do grupy placebo w badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, parestezje

Niezbyt często: drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Niezbyt często: niestrawność, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie

Badania diagnostyczne

Często: hipokalcemia (patrz punkt 4.4), zmniejszenie stężenia testosteronu (patrz punkt 4.4)

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Profil bezpieczeństwa produktu Mimpara w tych grupach pacjentów jest na ogół podobny do profilu obserwowanego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w tych grupach pacjentów były nudności i wymioty. Drgawki były raportowane niezbyt często.

Doświadczenie z badań post-marketingowych

W trakcie stosowania produktu Mimpara po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano następujące działania niepożądane, których częstość występowania nie jest możliwa do określenia na podstawie dostępnych danych:

- W badaniach post-marketingowych u pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego raportowano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki obniżenia ciśnienia i (lub) pogorszenia niewydolności serca, w których nie można było wykluczyć związku ze stosowaniem cynakalcetu.
- Reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie dializowanym pacjentom dawek do 300 mg raz na dobę okazało się bezpieczne.

Przedawkowanie produktu Mimpara może prowadzić do hipokalcemii. W przypadku przedawkowania pacjentów należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zastosować

leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na fakt, że cynakalcet w znacznym stopniu wiąże się z białkami, hemodializa nie jest skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substancje wpływające na homeostazę wapnia, substancje przeciwprztyarczycowe. Kod ATC: H05BX01.

Mechanizm działania

Receptory wykrywające wapń na powierzchni głównych komórek gruczołu prztyarczycznego zapewniają podstawową regulację wydzielania PTH. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się na stałym poziomie w przerwie między dawkami.

Wtórna nadczynność prztyarczyc

Przeprowadzone zostały trzy, 6-miesięczne, kontrolowane placebo badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i z niewyrównaną wtórną HPT (n=1136). Parametry demograficzne i początkowe były reprezentatywne dla populacji pacjentów dializowanych z wtórną HPT. Średnie początkowe stężenia iPTH w 3 badaniach wynosiły odpowiednio 733 i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) w grupie leczonej cynakalcetem i w grupie otrzymującej placebo. 66% pacjentów otrzymywało witaminę D przed przystąpieniem do badania, zaś > 90% otrzymywało preparaty wiążące fosforany. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo i standardową opiekę, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, iloczynu Ca x P oraz stężeń wapnia i fosforu. Wyniki te były zgodne we wszystkich 3 badaniach. W każdym badaniu pierwszorzędowy punkt końcowy (ilość pacjentów z iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) został osiągnięty przez 41%, 46% i 35% pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z 4%, 7% i 6% pacjentów otrzymujących placebo. Około 60% pacjentów leczonych cynakalcetem osiągnęło ≥ 30% zmniejszenie stężenia iPTH, a działanie to było jednakowe dla całego spektrum początkowych stężeń iPTH. Średnie zmniejszenie stężenia w surowicy Ca x P, wapnia i fosforu wynosiło odpowiednio 14%, 7% i 8%.

Obniżone stężenie iPTH i iloczyn Ca x P utrzymywały się przez 12 miesięcy leczenia. Cynakalcet zmniejszał stężenie iPTH i iloczyn Ca x P oraz stężenia wapnia i fosforu niezależnie od początkowego stężenia iPTH lub Ca x P, typu dializy (otrzewnowa lub hemodializa), czasu trwania dializy oraz podawania lub niepodawania witaminy D.

Zmniejszenie stężenia PTH wiązało się z nieistotnym zmniejszeniem stężenia markerów metabolizmu kostnego (fosfataza alkaliczna swoista dla kości, N-telopeptyd, obrót kostny i zwłóknienia kości). W zbiorczych danych z 6- i 12-miesięcznych badań klinicznych analizy Kaplana-Meiera dla złamań kości i paratyreoidektomii były statystycznie znacznie niższe w grupie leczonej cynakalcetem niż w grupie kontrolnej.

Dane uzyskane z badań klinicznych u niedializowanych pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek, u których wystąpiła wtórna nadczynność prztyarczyc, wskazują na to, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i wtórną nadczynnością prztyarczyc, leczonych dializami. U pacjentów z niewydolnością nerek niewymagających jeszcze dializoterapii nie określono jednak skuteczności, bezpieczeństwa,

optymalnych dawek ani też punktów docelowych leczenia. Dotychczasowe badania wykazują, że niedializowani pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek leczeni cynakalcetem narażeni są na większe ryzyko hipokalcemii niż dializowani pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni cynakalcetem. Może być to spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

W kluczowym badaniu 46 pacjentów (29 z rakiem przytarczyc i 17 z pierwotną nadczynnością przytarczyc), u których istniały przeciwwskazania do operacji usunięcia przytarczyc lub operacja zakończyła się niepowodzeniem, przyjmowało cynakalcet przez okres do 3 lat (średnio przez 328 dni w przypadku pacjentów z rakiem przytarczyc i średnio 347 dni w przypadku pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc). Cynakalcet podawano w dawkach w zakresie od 30 mg dwa razy na dobę do 90 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania było zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacjentów z rakiem przytarczyc średnie stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyło się z 14,1 mg/dl do 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l do 3,1 mmol/l), natomiast u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenie wapnia w surowicy krwi uległo zmniejszeniu z 12,7 mg/dl do 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l do 2,6 mmol/l). U 18 spośród 29 pacjentów (62%) z rakiem przytarczyc oraz u 15 z 17 pacjentów (88%) z pierwotną nadczynnością przytarczyc stężenia wapnia w surowicy krwi zmniejszyło się o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu Mimpara maksymalne stężenie cynakalcetu w osoczu występuje w ciągu około 2 do 6 godzin. Na podstawie porównania poszczególnych badań bezwzględną biodostępność cynakalcetu u osobników na czczo oceniono na około 20-25%. Podawanie produktu Mimpara z pokarmem prowadzi do około 50-80% zwiększenia dostępności biologicznej cynakalcetu. Zwiększenie stężenia cynakalcetu w osoczu utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od zawartości tłuszczu w posiłku.

Przy dawce powyżej 200 mg wchłanianie uległo wysyceniu, prawdopodobnie ze względu na słabą rozpuszczalność.

Dystrybucja

Duża objętość dystrybucji (około 1000 litrów) wskazuje na znaczny stopień dystrybucji substancji. Cynakalcet wiąże się z białkami osocza w około 97% i w minimalnym stopniu rozmieszcza się w krwinkach czerwonych.

Po wchłonięciu stężenie cynakalcetu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Początkowy okres półtrwania wynosi około 6 godzin, a końcowy okres półtrwania wynosi od 30 do 40 godzin. Stan równowagi stężenia jest osiągany w ciągu 7 dni z minimalną akumulacją. Farmakokinetyka cynakalcetu nie zmienia się w czasie.

Metabolizm

Cynakalcet jest metabolizowany przez liczne enzymy, głównie przez CYP3A4 i CYP1A2 (udział CYP1A2 nie został opisany klinicznie). Główne metabolity znajdujące się w krwioobiegu są nieaktywne.

Na podstawie danych z badań *in vitro* wiadomo, że cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6, lecz nie jest ani inhibitorem innych enzymów CYP w stężeniach osiąganych klinicznie, m.in. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ani nie jest induktorem CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Po podaniu zdrowym ochotnikom znakowanej izotopowo dawki 75 mg, cynakalcet był szybko i w znacznym stopniu metabolizowany na drodze oksydacji, a następnie sprzęgania. Wydalanie metabolitów przez nerki stanowiło dominującą drogę eliminacji radioaktywności. Około 80% dawki było odzyskiwane w moczu oraz 15% w kale.

Liniowość lub nieliniowość

Wartości AUC i $C_{\max}$ cynakalcetu rosną w przybliżeniu liniowo w zakresie dawek od 30 do 180 mg raz na dobę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zaraz po podaniu produktu stężenie PTH zmniejsza się, aż do osiągnięcia nadiru po 2 do 6 godzin po podaniu, co odpowiada osiągnięciu wartości $C_{\max}$ cynakalcetu. Dlatego, kiedy stężenie cynakalcetu zaczyna się zmniejszać, stężenie PTH wzrasta do 12 godzin po podaniu produktu, a następnie zahamowanie stężenia PTH utrzymuje się na w miarę stałym poziomie do końca dobowego okresu dawkowania. W badaniach klinicznych produktu Mimpara stężenie PTH było mierzone pod koniec okresu dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie występują żadne klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem w farmakokinetyce cynakalcetu.

Niewydolność nerek: Profil farmakokinetyczny cynakalcetu u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej jest porównywalny do profilu u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby: Łagodna niewydolność wątroby nie wywierała istotnego wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu. W porównaniu z pacjentami o prawidłowej czynności wątroby, średnia wartość AUC dla cynakalcetu była około 2 razy wyższa u pacjentów z łagodną niewydolnością oraz około 4 razy wyższa u pacjentów z ciężką niewydolnością. Średni okres półtrwania cynakalcetu ulega wydłużeniu o odpowiednio 33% i 70% u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na wiązanie się cynakalcetu z białkami. Ze względu na fakt, że dawki dobiera się indywidualnie na podstawie parametrów bezpieczeństwa i skuteczności, nie jest konieczna dodatkowa zmiana dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Płeć: Klirens cynakalcetu u kobiet może być niższy niż u mężczyzn. Ponieważ dawki dobiera się indywidualnie dla każdego pacjenta, nie jest konieczne dodatkowe dostosowanie dawki ze względu na płeć.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka cynakalcetu została zbadana u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (6-17 lat) z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych dializie, którzy otrzymali pojedynczą, doustną dawkę 15 mg. Średnie wartości AUC i $C_{\max}$ [23,5 (zakres od 7,22 do 77,2) ng·godz/ml oraz 7,26 (zakres od 1,80 do 17,4) ng/ml, odpowiednio] były wśród około 30% średnich wartości dla AUC i $C_{\max}$ obserwowanych w pojedynczym badaniu z udziałem zdrowych, dorosłych pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę 30 mg [33,6 (zakres od 4,75 do 66,9) ng·godz/ml oraz 5,42 (zakres od 1,41 do 12,7) ng/ml, odpowiednio]. Ze względu na ograniczone dane dotyczące dzieci, nie można wykluczyć ryzyka stosowania większych dawek cynakalcetu u dzieci i młodzieży o mniejszej masie ciała (młodszych) w porównaniu z pacjentami z grupy dzieci i młodzieży o większej masie ciała (starszych). Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży po podaniu wielokrotnych dawek nie została zbadana.

Palenie tytoniu: Klirens cynakalcetu u palaczy jest wyższy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent rzuci

palenie lub zacznie palić, stężenie cynakalcetu w osoczu może się zmienić i może okazać się konieczne dostosowanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cynakalcet w dawce wynoszącej 0,4 (na podstawie AUC) maksymalnej dawki ludzkiej we wtórnej HPT (180 mg na dobę), nie wywierał działania teratogennego u królików. Nieteratogenna dawka u szczurów była 4,4 raza wyższa (na podstawie AUC) niż maksymalna dawka stosowana we wtórnej HPT. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców i samic przy ekspozycji na dawki stanowiące maksymalnie 4-krotność dawki ludzkiej wynoszącej 180 mg/dobę (margines bezpieczeństwa w małych populacjach pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę kliniczną 360 mg na dobę równałby się około połowie wyżej wymienionych dawek).

U ciężarnych szczurów wystąpił nieznaczny spadek masy ciała oraz spożycia pokarmu po podaniu największej dawki. Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów w przypadku stosowania dawek powodujących u matek wystąpienie ciężkiej hipokalcemii. Wykazano, że cynakalcet przenika przez łożysko u królików.

Cynakalcet nie wykazywał żadnego potencjalnego działania genotoksycznego ani rakotwórczego. Na podstawie badań toksykologicznych można stwierdzić, iż marginesy bezpieczeństwa są małe ze względu na ograniczającą zakres dawek hipokalcemię zaobserwowaną w modelach zwierzęcych. Zaćma i zmętnienie soczewki były obserwowane po podaniu dawki wielokrotnej w badaniach toksykologicznych i rakotwórczych prowadzonych na gryzoniach, ale nie obserwowano ich u psów i małp oraz w badaniach klinicznych, w których zaćma była monitorowana. Wiadomo, że zaćma pojawia się u gryzoni w wyniku hipokalcemii.

W badaniach *in vitro* wartości IC_{50} dla przenośników serotoniny i kanałów K_{ATP} były odpowiednio 7-krotnie i 12-krotnie większe niż EC_{50} dla receptorów wapnia otrzymanych w tych samych warunkach doświadczalnych. Znaczenie kliniczne tych badań jest nieznane, aczkolwiek nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego wpływu cynakalcetu na te drugorzędowe parametry.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana żelatynizowana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Krospowidon
Stearynian magnezu
Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu

Otoczka tabletki

Wosk Carnauba
Opadry II zielony: (Laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171),
trioctan glicerolu, FD&C niebieski (E132), żelaza tlenek żółty (E172)
Opadry przezroczysty: (Hypromeloza, makrogol)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata.

Butelka: 4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aclar/PVC/PVAc/aluminium zawierający 14 tabletek. Opakowania z 1 blistrem (14 tabletek), 2 blisterami (28 tabletek), 6 blisterami (84 tabletki) w pudełku tekturowym.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z wacikiem z bawełny oraz zabezpieczającą przed dostępem dzieci polipropylenową zakrętką z uszczelką indukcyjną, zapakowana w pudełko tekturowe. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/009 – pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek

EU/1/04/292/010 – pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek

EU/1/04/292/011 – pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki

EU/1/04/292/012 – butelka zawierająca 30 tabletek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan) przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawić:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Podmiot odpowiedzialny będzie co roku składał okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) chyba, że CHMP postanowi inaczej.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 30 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/001 – pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek
EU/1/04/292/002 – pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek
EU/1/04/292/003 – pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mimpara 30

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mimpara 30 mg tabletki
Cynakalcet

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 30 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna butelka zawiera 30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mimpara 30

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 30 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 30 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 60 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/005 – pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek
EU/1/04/292/006 – pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek
EU/1/04/292/007 - pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mimpara 60

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mimpara 60 mg tabletki
Cynakalcet

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 60 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna butelka zawiera 30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mimpara 60

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 60 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 60 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 90 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/009 – pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek
EU/1/04/292/010 – pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek
EU/1/04/292/011 – pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mimpara 90

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mimpara 90 mg tabletki
Cynakalcet

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 90 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna butelka zawiera 30 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mimpara 90

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 90 mg tabletki powlekane
Cynakalcet

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktoza jednowodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/292/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Mimpara 30 mg tabletki powlekane

Mimpara 60 mg tabletki powlekane

Mimpara 90 mg tabletki powlekane

Cynakalcet

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Mimpara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mimpara
3. Jak stosować lek Mimpara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mimpara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Mimpara i w jakim celu się go stosuje

Mechanizm działania leku Mimpara polega na kontroli stężeń hormonu przytarczyc (PTH), wapnia i fosforu w organizmie. Stosuje się go w chorobach wywołanych zaburzeniami gruczołów przytarczycznych (przytarczyc). Przytarczycy to cztery małe gruczoły znajdujące się w obrębie szyi w pobliżu tarczycy. Wytwarzają one hormon zwany parathormonem (PTH).

Lek Mimpara stosowany jest:

- w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z ciężką chorobą nerek, którzy potrzebują dializ oczyszczających krew z produktów przemiany materii.
- w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia wapnia we krwi (hiperkalcemia) u pacjentów z rakiem przytarczyc.
- w celu zmniejszenia podwyższonego stężenia wapnia we krwi (hiperkalcemia) u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których po operacji usunięcia przytarczyc nadal stwierdza się zwiększone stężenie wapnia lub, u których nie jest możliwe wykonanie operacji usunięcia przytarczyc.

W pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc gruczoły przytarczyczne wytwarzają nadmierne ilości PTH. „Pierwotna” oznacza, że nadczynność nie jest wywoływana żadnymi innymi czynnikami, natomiast „wtórna” oznacza, że nadczynność jest spowodowana innymi czynnikami, np. chorobą nerek. Zarówno w wyniku pierwotnej, jak i wtórnej nadczynności przytarczyc może dojść do utraty wapnia w kościach, co może spowodować bóle kostne i złamania kości, zaburzenia w naczyniach krwionośnych i sercowych, rozwój kamicy nerkowej, zaburzenia psychiczne i śpiączkę.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mimpara

Kiedy nie stosować leku Mimpara:

- jeśli pacjent ma uczulenie na cynakalcet lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Mimpara należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przed zastosowaniem leku Mimpara, należy poinformować lekarza o aktualnych i wcześniej przebytych chorobach, w tym o:

- **drgawkach.** Ryzyko wystąpienia drgawek jest większe u osób, u których wystąpiły one wcześniej;
- **zaburzeniach czynności wątroby;**
- **niewydolności serca.**

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.

W czasie stosowania leku Mimpara należy poinformować lekarza o:

- rozpoczęciu lub rzuceniu palenia papierosów, gdyż może mieć to wpływ na działanie leku Mimpara.

Dzieci i młodzież

Leku Mimpara nie wolno stosować u dzieci poniżej 18 lat.

Inne leki i Mimpara

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy poinformować lekarza, jeżeli przyjmuje się poniższe leki.

Na skuteczność działania leku Mimpara mogą wpływać:

- leki stosowane w infekcjach **skóry i zakażeniach grzybiczych** (ketokonazol, itraconazol i worykonazol);
- leki stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych** (tetytromycyna, ryfampicyna i cypfloksacyna);
- lek stosowany w zakażeniach **HIV** i w **AIDS** (rytonawir);
- lek stosowany w depresji (fluwoksamina).

Mimpara może wpływać na skuteczność działania:

- leków stosowanych w **depresji** (amitryptylina, dezypramina, nortryptylina i klomipramina);
- leków stosowanych w **zaburzeniach rytmu serca** (flekainid i propafenon);
- leku stosowanego w **nadciśnieniu tętniczym** (metoprolol).

Mimpara z jedzeniem i piciem

Lek Mimpara należy przyjmować podczas lub niedługo po posiłku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Lek Mimpara nie był badany u kobiet w ciąży. W przypadku ciąży lekarz może zdecydować o zmianie leczenia, ponieważ lek Mimpara może stanowić zagrożenie dla płodu.

Nie wiadomo, czy Mimpara przenika do ludzkiego mleka. Lekarz prowadzący przedyskutuje z pacjentką zaprzestanie karmienia piersią, bądź przerwanie stosowania leku Mimpara.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Zawroty głowy i drgawki były raportowane u

pacjentów przyjmujących lek Mimpara. Objawy te mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Mimpara zawiera laktozę

Jeżeli pacjent nie toleruje niektórych cukrów, należy skonsultować się z lekarzem przed zażyciem tego leku.

3. Jak stosować lek Mimpara

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz dobierze dawkę leku Mimpara, jaką trzeba zażywać.

Lek Mimpara należy przyjmować doustnie, podczas lub niedługo po posiłku. Tabletki przyjmuje się w całości i nie wolno ich dzielić.

Lekarz będzie regularnie pobierał próbki krwi, aby sprawdzić jak postępuje leczenie i w miarę potrzeby dostosuje dawkę.

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc

Zwykle stosowaną dawką początkową leku Mimpara jest 30 mg (jedna tabletka) raz na dobę.

Leczenie raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc

Zwykle stosowaną dawką początkową leku Mimpara jest 30 mg (jedna tabletka) dwa razy na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Mimpara

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Mimpara, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Objawami przedawkowania mogą być: drętwienie lub mrowienie okolicy ust, bóle lub skurcze mięśni, bądź drgawki.

Pominięcie przyjęcia leku Mimpara

Nie należy stosować dawki podwójnej leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli dawka leku Mimpara zostanie pominięta, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli pacjent zacznie odczuwać drętwienie lub mrowienie okolicy ust, bóle lub skurcze mięśni, bądź drgawki, **należy natychmiast powiadomić lekarza**. Mogą to być objawy zbyt małego stężenia wapnia (hipokalcemia).

Bardzo częste: dotyczą więcej niż 1 na 10 osób:

- nudności i wymioty; zazwyczaj mają charakter łagodny i nie utrzymują się długo.

Częste: dotyczą mniej niż 1 na 10 osób

- zawroty głowy
- uczucie drętwienia lub mrowienia (parestezje)
- utrata apetytu (jadłowstręt)
- bóle mięśni
- osłabienie

- wysypka
- obniżenie stężenia testosteronu.

Niezbyt częste: dotyczą mniej niż 1 na 100 osób

- drgawki
- niestrawność
- biegunka
- reakcje uczuleniowe (nadwrażliwość).

Częstość nieznana: częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych

- pokrzywka
- obrzęk twarzy, warg, ust, języka i gardła, który może powodować trudności w przełykaniu i oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy).

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących lek Mimpara dochodziło do pogorszenia niewydolności serca. U bardzo małej grupy tych pacjentów obserwowano również obniżenie ciśnienia krwi. Ponieważ powyższe przypadki obserwowano bardzo rzadko, nie wiadomo czy są one związane z lekiem Mimpara, czy nie są z nim związane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek Mimpara

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP) oraz na blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na butelce po: Terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Mimpara

- Substancją czynną leku jest cynakalcet. Każda tabletkowa powlekana zawiera 30 mg, 60 mg lub 90 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to:
 - Żelatynizowana skrobia kukurydziana
 - Celuloza mikrokrystaliczna
 - Powidon
 - Krospowidon
 - Stearynian magnezu
 - Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu.
- Składniki otoczki:
 - Wosk Carnauba
 - Opadry zielony (zawierający laktozę jednowodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), triocetan glicerolu, FD&C niebieski (E132), żelaza tlenek żółty (E172))
 - Opadry przezroczysty (zawierający hypromelozę, makrogol)

Jak wygląda lek Mimpara i co zawiera opakowanie

Mimpara ma postać jasnozielonych powlekanych tabletek. Są one owalne i oznakowane „30”, „60” lub „90” z jednej strony oraz „AMG” z drugiej.

Lek Mimpara jest dostępny w blistrach zawierających tabletki powlekane 30 mg, 60 mg lub 90 mg. Każde opakowanie (pudełko tekturowe) zawiera 14, 28 lub 84 tabletki w blistrach.

Lek Mimpara jest dostępny w butelkach zawierających tabletki powlekane 30 mg, 60 mg lub 90 mg, zapakowanych w pudełko tekturowe. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

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

България
Амджен България ЕООД
Тел: +359 (0)2 805 7020

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

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel : +420 2 21 773 500

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

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

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

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

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ.: +30 210 8771500

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

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal
AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22 76 99 46

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 682 28282

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

Amgen zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>