

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mimpara 30 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cinacalcetum 30 mg (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 30 mg tableta obsahuje 2,74 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle zelená oválná potahovaná tableta s označením „AMG” na jedné straně a „30” na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin.

Podle potřeby může být Mimpara součástí léčebného režimu spolu s vazací fosfátů a/nebo s deriváty vitamínu D (viz bod 5.1).

Léčba hyperkalcémie u pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek.
- s primární hyperparatyreózou (HPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka Mimpary by měla být upravována každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH assay). Hladina PTH by měla být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání přípravku Mimpara, viz bod aktuální směrnice léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky Mimpary. Dále je třeba PTH kontrolovat přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Ke stanovení hladiny PTH lze použít měření intaktního PTH (iPTH) nebo bio-intaktního PTH (biPTH); podávání Mimpary nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Hladinu kalcia v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby Mimprou nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky by měla být hladina kalcia v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. Při poklesu hladiny kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí je třeba učinit příslušná opatření včetně úpravy konkomitantní léčby (viz bod 4.4).

Děti a mladiství

Mimprou není určena pro děti a mladistvé z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 4.4).

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka Mimpary pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka Mimpary by měla být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového kalcia klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina kalcia v séru by měla být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky Mimpary. Po dosažení udržovací dávky by mělo být sérové kalcium kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek Mimpary by měla být hladina kalcia v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby Mimprou (viz bod 5.1).

Děti a mladiství

Mimprou není určena pro děti a mladistvé z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater by měla být Mimprou užívána s opatrností a během titrace dávky a při pokračující léčbě je třeba pacienty pečlivě monitorovat (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání. Mimprou se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinakalcetu, je-li užíván se stravou (viz bod 5.2). Tablety se užívají celé, nedělené.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sérové kalcium

Léčba Mimprou by neměla být zahájena u pacientů s hladinou kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí (korigováno k albuminu).

U dospělých a pediatrických pacientů léčených Mimprou byly zaznamenány život ohrožující příhody a fatální následky související s hypokalcemií. Hypokalcemie se může projevit parestéziemi, bolestmi

svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi. Pokles sérového kalcia může rovněž prodloužit QT interval, což může vést ke komorové arytmií. U pacientů léčených cinakalcetem byly sekundárně při hypokalcemii hlášeny případy prodloužení QT intervalu a komorové arytmie (viz bod 4.8). U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako je například známý vrozený syndrom dlouhého QT intervalu nebo užívání léků způsobujících prodloužení QT intervalu, je třeba opatrnosti.

Vzhledem k tomu, že cinakalcet hladinu sérového kalcia snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcemie (viz bod 4.2). Sérové kalcium má být měřeno do 1 týdne po zahájení léčby Mimprou nebo po úpravě dávky. Po stanovení udržovací dávky má být sérové kalcium měřeno přibližně jednou měsíčně.

V případě, že hladiny sérového kalcia klesnou pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/nebo se objeví příznaky hypokalcemie, je doporučeno následující opatření:

Sérová hodnota kalcia nebo klinické příznaky hypokalcemie	Doporučení
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), nebo při klinických příznacích hypokalcemie	Dle klinického posouzení mohou být použity na zvýšení sérové hladiny kalcia vazače fosfátů obsahující kalcium, steroly vitamínu D a/nebo úprava koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají i přes snahu zvýšit hladiny sérového kalcia	Snižte nebo přerušte podávání Mimpary.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají a dávku vitamínu D není možné zvýšit	Přerušte podávání Mimpary dokud sérové hladiny vápníku nedosáhnou 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) a/nebo dokud neustoupí příznaky hypokalcemie. Léčba má být znovu zahájena použitím druhé nejnížší dávky Mimpary.

U dialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kterým byla podávána Mimpara, mělo přibližně 30 % pacientů minimálně jednu hodnotu sérového kalcia nižší než 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinakalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených cinakalcetem je zvýšené riziko hypokalcemie (sérové hladiny kalcia < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinakalcetem, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové ledvinové funkce.

Křečové stavy

V klinických studiích byly křečové stavy pozorovány u 1,4 % pacientů ve skupině užívající Mimparu a u 0,7 % ve skupině s placebem. Ačkoli podstata tohoto rozdílu není zcela jasná, prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání, u kterých nemůže být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin kalcia. Data z klinických studií popisují hypotenzi u 7 % pacientů léčených cinakalcetem a u 12 % pacientů dostávajících placebo, srdeční selhání se vyskytlo u 2 % pacientů dostávajících cinakalcet nebo placebo.

Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5 násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených Mimprou pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku Mimpary a/nebo derivátů vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin bývají hladiny testosteronu často sniženy. V klinické studii dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3 % u pacientů léčených Mimprou a o 16,3 % u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených Mimprou zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam tohoto poklesu sérového testosteronu není znám.

Porucha jaterních funkcí

Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byla Mimpara u těchto pacientů užívána s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz bod 4.2 a 5.2).

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčiv na cinakalcet

Cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinakalcetu. Jestliže pacient užívající Mimprou zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itraconazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování Mimpary upravit.

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36-38 % vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxaminu, ciprofloxacinu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebylo zkoumáno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

Calcium carbonicum: Současné podávání uhličitanu vápenatého (calcium carbonicum - jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Sevelamer: Současné podávání sevelameru (2400 mg třikrát denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Pantoprazol: Současné podávání pantoprazolu (80 mg jednou denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Účinek cinakalcetu na jiná léčiva

Léčivé přípravky metabolizované enzymem P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li Mimpara podávána

s individuálně dávkovanými látkami s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

Desipramin: Souběžné podávání 90 mg cinacalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením CYP2D6, významně zvýšilo hladiny desipraminu, a to až 3,6krát (90 % interval spolehlivosti od 3,0 do 4,4) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Dextromethorfan: Opakované dávky 50 mg cinacalcetu zvýšily 11násobně AUC 30 mg dextromethorfanu (primárně metabolizovaného působením CYP2D6) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Warfarin: Opakované perorální podání cinacalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII) warfarinu.

Absence účinku cinacalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání pacientům signalizuje, že cinacalcet není u člověka induktorem CYP3A4, CYP1A2 nebo CYP2C9.

Midazolam: Současné podávání cinacalcetu (90 mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinacalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP3A5, jako jsou některá imunosupresiva, včetně cyklosporinu a takrolimu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinacalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanek a králíci neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu váhy plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici (viz bod 5.3). Mímpara by se měla během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda je cinacalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinacalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko:plazma. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii Mímparou, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku cinacalcetu na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly účinky na fertilitu pozorovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnosti řídit a používat stroje nebyly provedeny. Některé nežádoucí účinky ale mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

a) Souhrn bezpečnostního profilu

Sekundární hyperparatyreóza, karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Na základě dostupných údajů od pacientů užívajících cinakalcet v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky nauzea a zvracení. Nauzea a zvracení byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů přechodného charakteru. Přerušování terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo způsobeno především nauzeou a zvracením.

b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinakalcetem v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích na podkladě prokázaného stanovení příčinných souvislostí, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

Četnost výskytu nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií a po uvedení přípravku na trh je:

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté*	Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
	Časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté	Křeče [†]
	Časté	Závratě
	Časté	Parestázie
	Časté	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Neznámá*	Zhoršení srdečního selhání [†]
	Neznámá*	Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii [†]
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Infekce horních cest dýchacích
	Časté	Dyspnoe
	Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Velmi časté	Zvracení
	Časté	Dyspepsie
	Časté	Průjem
	Časté	Bolest břicha
	Časté	Bolest nadbříšku
	Časté	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie
	Časté	Svalové křeče
	Časté	Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Vyšetření	Časté	Hypokalcemie [†]
	Časté	Hyperkalemie
	Časté	Snížené hladiny testosteronu [†]

[†]viz bod 4.4

* viz bod c

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení Mimpary na trh byly zaznamenány hypersenzitivní reakce zahrnující angioedém a kopřivku. Frekvenci jednotlivých účinků včetně angioedému a kopřivky nelze z dostupných údajů odhadnout.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

U pacientů se zhoršenou srdeční funkcí v postmarketingovém sledování bezpečnosti léčených cinakalcetem byly hlášeny idiosynkratické případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání. Frekvenci těchto účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii

Po uvedení Mimpary na trh bylo zaznamenáno prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii, jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit (viz bod 4.4).

d) Pediatrická populace

Mimpara není určena pro pediatrické pacienty. U dětské populace nebyly stanoveny bezpečnost a účinnost léčby Mimprou. U pacienta se závažnou hypokalcemií v pediatrické klinické studii byl hlášen fatální případ (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Dávky až 300 mg jednou denně byly pro dialyzované pacienty bezpečné.

Předávkování Mimprou může vyvolat hypokalcemii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným příznakům hypokalcemie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinakalcetu na bílkoviny není hemodialýza při předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující homeostázu vápníku, antiparatyreoidální přípravky. ATC kód: H05BX01.

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinacalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny kalcia v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinacalcetu.

Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace kalcia v séru během intervalu mezi dávkami konstantní.

Sekundární hyperparatyreóza

Uskutečnily se tři šestiměsíční, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s neléčenou sekundární hyperparatyreózou v konečném stádiu onemocnění ledvin (n=1136). Demografické a základní vstupní znaky byly typické pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou. Střední hodnota vstupní hladiny iPTH, zahrnující všechny 3 studie, byla 733 pg/l (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinacalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. 66 % pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitamínu D a více než 90 % užívalo vazače fosfátů. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového kalcia a fosforu (Ca x P), kalcia a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinacalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly shodné ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo základního kritéria úspěšnosti (definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) dosaženo u 41 %, 46 % a 35 % pacientů užívajících cinacalcet ve srovnání s 4 %, 7 % a 6 % pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o ≥ 30 % bylo dosaženo přibližně u 60 % pacientů, kteří užívali cinacalcet, a tento účinek byl shodný u celého spektra vstupních hodnot iPTH. Střední pokles sérového Ca x P, kalcia a fosforu byl 14 %, 7 % a 8 % v jednotlivých studiích.

Pokles iPTH a Ca x P přetrvával po dobu 12 měsíců léčby. Cinacalcet snižoval iPTH, Ca x P, hladinu kalcia a fosforu bez ohledu na počáteční hodnoty iPTH nebo Ca x P, způsob dialýzy (peritoneální dialýza versus hemodialýza), trvání dialýzy, nebo zda pacient užíval deriváty vitamínu D, či nikoli.

Snížení hladiny PTH bylo spojeno s nesignifikantním poklesem markerů kostního metabolismu (specifický kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-telopeptid, obměna kostní hmoty [bone turnover] a kostní fibróza). Podle dodatečného vyhodnocení souhrnných údajů za 6 a 12 měsíců klinických studií byl Kaplan-Meierův odhad pro zlomeniny kostí a paratyreoidektomie nižší ve skupině užívající cinacalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinacalcet snížil hladinu PTH v jejich případech stejně jako u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s ledvinným selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinacalcet, jsou více ohroženi hypokalcemií, než cinacalcetem léčení pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) byla randomizovaná, dvojité zaslepená klinická studie, která u 3883 dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou a chronickým onemocněním ledvin hodnotila, zda léčba cinacalcetem ve srovnání s placebem snižuje riziko úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárních příhod. Studie nedosáhla primárního cíle, tj. neprokázala snížení rizika úmrtí ze všech příčin nebo kardiovaskulárních příhod, které zahrnovaly infarkt myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris, srdeční selhání nebo periferní vaskulární příhodu (HR 0,93; 95 % CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Po úpravě na vstupní charakteristiky byl HR pro primární složený cíl 0,88; 95 % CI: 0,79, 0,97.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V jedné studii užívalo cinakalcet 46 pacientů (29 s karcinomem příštítného tělíska a 17 s primární HPT a závažnou hyperkalcemií, u kterých paratyroidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT). Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Základním ukazatelem studie byl pokles hladiny sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla střední hladina sérového kalcia ze 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osmnácti z 29 pacientů (62 %) s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88 %) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Do 28týdenní placebem kontrolované studie bylo zahrnuto 67 pacientů s primární HPT, kteří splnili kritéria pro paratyroidektomii na základě korigovaných celkových sérových hladin vápníku ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) a $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), ale kteří paratyroidektomii nemohli podstoupit. Podávání cinakalcetu bylo zahájeno dávkou 30 mg dvakrát denně, která byla titrována k udržení korigované celkové koncentrace sérového vápníku v normálním rozmezí. Signifikantně vyšší procento pacientů léčených cinakalcetem dosáhlo středních korigovaných celkových sérových koncentrací vápníku $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) a poklesu střední korigované celkové koncentrace sérového vápníku ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) oproti výchozím hodnotám ve srovnání s pacienty na placebo (75,8 % versus 0 %, resp. 84,8 % versus 5,9 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání Mimpary dosáhne cinakalcet maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2-6 hodin. Na podkladě srovnávacích studií je absolutní biologická dostupnost cinakalcetu podávaného nalačno odhadována asi na 20-25 %. Podání Mimpary současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50-80 %. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

Při dávkách nad 200 mg byla absorpce saturovaná, pravděpodobně důsledkem špatné rozpustnosti.

Distribuce

Distribuční objem je vysoký (přibližně 1000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinakalcet se váže přibližně z 97 % na plazmatické bílkoviny a do červených krvinek proniká minimálně.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a terminálním poločasem 30-40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem.

Biotransformace

Cinakalcet je metabolizován různými enzymy, převážně CYP3A4 a CYP1A2 (podíl CYP1A2 nebyl klinicky specifikován). Hlavní metabolity v oběhu jsou inaktivní.

Podle údajů získaných *in vitro* je cinakalcet silný inhibitor CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 ani induktory CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace

Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinakalcet rychle a rozsáhle metabolizován oxidací a následnou konjugací. Vylučování metabolitů ledvinami byla převládající cesta eliminace radioaktivity. Asi 80 % dávky se objevilo v moči a 15 % ve stolici.

Linearita/nelinearita

Hodnoty AUC a $C_{\max}$ cinakalcetu se zvyšují přibližně lineárně v rozmezí dávek 30 až 180 mg jednou denně.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Krátce po podání dávky se hladina PTH začíná snižovat až na minimální hodnotu přibližně 2 až 6 hodin po podání dávky, což odpovídá $C_{\max}$ cinakalcetu. Poté, co hladiny cinakalcetu začnou klesat, se hladiny PTH zvyšují až do 12 hodin po dávce a potom suprese PTH zůstává přibližně konstatní až do konce dávkovacího intervalu jedenkrát denně. V klinických studiích s Mimprou byly hladiny PTH měřeny na konci dávkovacího intervalu.

Starší pacienti: Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice cinakalcetu v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetický profil cinakalcetu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou renálních funkcí a u pacientů hemodialyzovaných nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha jaterních funkcí: Lehké poškození jater znatelně neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinakalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkým poškozením jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkým poškozením jater. Střední poločas cinakalcetu je prodloužen o 33 %, respektive 70 % u pacientů se středně závažným, respektive těžkým poškozením jater. Poškození jaterních funkcí nemá vliv na vazbu cinakalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování upravuje individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, není u pacientů s poškozením jater žádná další úprava dávky nutná (viz bod 4.2 a 4.4).

Pohlaví: Clearance cinakalcetu může být u žen nižší než u mužů. Vzhledem k tomu, že dávka se stanovuje individuálně, není nutné dávku dále upravovat podle pohlaví pacienta.

Dětská populace: Farmakokinetika cinakalcetu byla zkoumána u 12 dětských dialyzovaných pacientů (mezi 6-17 lety) s chronickým onemocněním ledvin po užití jedné perorální 15 mg dávky. Střední hodnota AUC byla 23,5 ng*hod/ml (rozmezí od 7,22 do 77,2), střední hodnota $C_{\max}$ byla 7,26 ng/ml (rozmezí od 1,80 do 17,4). Obě hodnoty dosahovaly přibližně 30 % středních hodnot AUC a $C_{\max}$ zjištěných ve studii se zdravými dospělými po užití jedné 30 mg dávky (AUC 33,6 ng*hod/ml (rozmezí od 4,75 do 66,9) $C_{\max}$ 5,42 ng/ml (rozmezí od 1,41 do 12,7)). Vzhledem k omezeným údajům u dětských pacientů nelze vyloučit možnost vyšší expozice podané dávce cinakalcetu u lehčích/mladších dětských pacientů v porovnání s těžšími/staršími dětskými pacienty. Farmakokinetika u dětských pacientů po podání opakovaných dávek nebyla zkoumána.

Kouření: Clearance cinakalcetu je u kuřáků vyšší než u nekuřáků, pravděpodobně indukci metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinakalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cinakalcet neměl teratogenní účinky na králíky, kterým byl podáván 0,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky pro člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny

žádné účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka - 180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

U březích potkaních samic byl při nejvyšších dávkách pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti a příjmu potravy. Pokles váhy plodu byl zjištěn u těchto samic při dávkách vyvolávajících těžkou hypokalcemii. Bylo prokázáno, že cinakalcet prochází placentární bariérou u králíků.

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinakalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou úzké kvůli hypokalcemii, která byla pozorována u zvířat a která limituje dávku. Ve studiích s hlodavci, zaměřených na vliv opakovaně podávané dávky na toxicitu a karcinogenicitu, byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán ve studiích provedených se psy ani s opicemi a nebyl pozorován ani v humánních klinických studiích, kde patřil možný vznik katarakty ke sledovaným parametrům. Je známo, že katarakty se mohou vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcemie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěny hodnoty IC_{50} pro serotoninový přenašeč 7krát vyšší a pro K_{ATP} kanály 12krát vyšší než EC_{50} pro kalciový receptor získaná za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinacalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Povidon K 29-32
Krospovidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Karnaubský vosk
Potahová soustava Opadry II 32K11479 zelená: (monohydrát laktosy, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), triacetin, indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172))
Potahová soustava Opadry YS-1-19025A bezbarvá: (hypromelosa, makrogol)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 5 let.
Lahvička: 5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aclar/PVC/PVAc/Al blistr obsahující 14 tablet. Velikost balení: 1 blistr (14 tablet), 2 blistry (28 tablet), 6 blisterů (84 tablet) v krabici.

Lahvička z HDPE (polyetylén o vysoké hustotě) s kouskem vaty a pojistným šroubovacím uzávěrem z polypropylenu s vložkou, vložená do krabice. Jedna lahvička obsahuje 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/292/001 - papírová skládačka se 14 tabletami
EU/1/04/292/002 - papírová skládačka s 28 tabletami
EU/1/04/292/003 - papírová skládačka s 84 tabletami
EU/1/04/292/004 - lahvička s 30 tabletami

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. října 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 23. září 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mimpara 60 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cinacalcetum 60 mg (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 60 mg tableta obsahuje 5,47 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle zelená oválná potahovaná tableta s označením “AMG” na jedné straně a “60” na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin.

Podle potřeby může být Mimpara součástí léčebného režimu spolu s vazači fosfátů a/nebo s deriváty vitamínu D (viz bod 5.1).

Léčba hyperkalcémie u pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek.
- s primární hyperparatyreózou (HPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka Mimpary by měla být upravována každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH assay). Hladina PTH by měla být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání přípravku Mimpara, viz bod aktuální směrnice léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky Mimpary. Dále je třeba PTH kontrolovat přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Ke stanovení hladiny PTH lze použít měření intaktního PTH (iPTH) nebo bio-intaktního PTH (biPTH); podávání Mimpary nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Hladinu kalcia v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby Mimprou nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky by měla být hladina kalcia v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. Při poklesu hladiny kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí je třeba učinit příslušná opatření včetně úpravy konkomitantní léčby (viz bod 4.4).

Děti a mladiství

Mimpara není určena pro děti a mladistvé z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 4.4).

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka Mimpary pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka Mimpary by měla být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového kalcia klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina kalcia v séru by měla být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky Mimpary. Po dosažení udržovací dávky by mělo být sérové kalcium kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek Mimpary by měla být hladina kalcia v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby Mimprou (viz bod 5.1).

Děti a mladiství

Mimpara není určena pro děti a mladistvé z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater by měla být Mimpara užívána s opatrností a během titrace dávky a při pokračující léčbě je třeba pacienty pečlivě monitorovat (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání. Mimprou se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinakalcetu, je-li užíván se stravou (viz bod 5.2). Tablety se užívají celé, nedělené.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sérové kalcium

Léčba Mimprou by neměla být zahájena u pacientů s hladinou kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí (korigováno k albuminu).

U dospělých a pediatrických pacientů léčených Mimprou byly zaznamenány život ohrožující příhody a fatální následky související s hypokalcemií. Hypokalcemie se může projevit parestéziemi, bolestmi

svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi. Pokles sérového kalcia může rovněž prodloužit QT interval, což může vést ke komorové arytmií. U pacientů léčených cinakalcetem byly sekundárně při hypokalcemii hlášeny případy prodloužení QT intervalu a komorové arytmie (viz bod 4.8). U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako je například známý vrozený syndrom dlouhého QT intervalu nebo užívání léků způsobujících prodloužení QT intervalu, je třeba opatrnosti.

Vzhledem k tomu, že cinakalcet hladinu sérového kalcia snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcemie (viz bod 4.2). Sérové kalcium má být měřeno do 1 týdne po zahájení léčby Mimprou nebo po úpravě dávky. Po stanovení udržovací dávky má být sérové kalcium měřeno přibližně jednou měsíčně.

V případě, že hladiny sérového kalcia klesnou pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/nebo se objeví příznaky hypokalcemie, je doporučeno následující opatření:

Sérová hodnota kalcia nebo klinické příznaky hypokalcemie	Doporučení
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), nebo při klinických příznacích hypokalcemie	Dle klinického posouzení mohou být použity na zvýšení sérové hladiny kalcia vazače fosfátů obsahující kalcium, steroly vitamínu D a/nebo úprava koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají i přes snahu zvýšit hladiny sérového kalcia	Snižte nebo přerušte podávání Mimpary.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají a dávku vitamínu D není možné zvýšit	Přerušte podávání Mimpary dokud sérové hladiny vápníku nedosáhnou 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) a/nebo dokud neustoupí příznaky hypokalcemie. Léčba má být znovu zahájena použitím druhé nejnížší dávky Mimpary.

U dialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kterým byla podávána Mimpara, mělo přibližně 30 % pacientů minimálně jednu hodnotu sérového kalcia nižší než 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinakalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených cinakalcetem je zvýšené riziko hypokalcemie (sérové hladiny kalcia < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinakalcetem, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové ledvinové funkce.

Křečové stavy

V klinických studiích byly křečové stavy pozorovány u 1,4 % pacientů ve skupině užívající Mimparu a u 0,7 % ve skupině s placebem. Ačkoli podstata tohoto rozdílu není zcela jasná, prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání, u kterých nemůže být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin kalcia. Data z klinických studií popisují hypotenzi u 7 % pacientů léčených cinakalcetem a u 12 % pacientů dostávajících placebo, srdeční selhání se vyskytlo u 2 % pacientů dostávajících cinakalcet nebo placebo.

Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5 násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených Mimprou pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku Mimpary a/nebo derivátů vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin bývají hladiny testosteronu často sniženy. V klinické studii dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3 % u pacientů léčených Mimprou a o 16,3 % u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených Mimprou zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam tohoto poklesu sérového testosteronu není znám.

Porucha jaterních funkcí

Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byla Mimpara u těchto pacientů užívána s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz bod 4.2 a 5.2).

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčiv na cinakalcet

Cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinakalcetu. Jestliže pacient užívající Mimprou zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itraconazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování Mimpary upravit.

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36-38 % vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxaminu, ciprofloxacinu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebylo zkoumáno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

Calcium carbonicum: Současné podávání uhličitanu vápenatého (calcium carbonicum - jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Sevelamer: Současné podávání sevelameru (2400 mg třikrát denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Pantoprazol: Současné podávání pantoprazolu (80 mg jednou denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Účinek cinakalcetu na jiná léčiva

Léčivé přípravky metabolizované enzymem P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li Mimpara podávána

s individuálně dávkovanými látkami s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

Desipramin: Souběžné podávání 90 mg cinacalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením CYP2D6, významně zvýšilo hladiny desipraminu, a to až 3,6krát (90 % interval spolehlivosti od 3,0 do 4,4) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Dextromethorfan: Opakované dávky 50 mg cinacalcetu zvýšily 11násobně AUC 30 mg dextromethorfanu (primárně metabolizovaného působením CYP2D6) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Warfarin: Opakované perorální podání cinacalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII) warfarinu.

Absence účinku cinacalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání pacientům signalizuje, že cinacalcet není u člověka induktorem CYP3A4, CYP1A2 nebo CYP2C9.

Midazolam: Současné podávání cinacalcetu (90 mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinacalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP3A5, jako jsou některá imunosupresiva, včetně cyklosporinu a takrolimu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinacalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanek a králících neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu váhy plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici (viz bod 5.3). Mímpara by se měla během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda je cinacalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinacalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko:plazma. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii Mímparou, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku cinacalcetu na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly účinky na fertilitu pozorovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnosti řídit a používat stroje nebyly provedeny. Některé nežádoucí účinky ale mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

a) Souhrn bezpečnostního profilu

Sekundární hyperparatyreóza, karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Na základě dostupných údajů od pacientů užívajících cinakalcet v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky nauzea a zvracení. Nauzea a zvracení byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů přechodného charakteru. Přerušování terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo způsobeno především nauzeou a zvracením.

b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinakalcetem v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích na podkladě prokázaného stanovení příčinných souvislostí, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

Četnost výskytu nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií a po uvedení přípravku na trh je:

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté*	Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
	Časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté	Křeče [†]
	Časté	Závratě
	Časté	Parestázie
	Časté	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Neznámá*	Zhoršení srdečního selhání [†]
	Neznámá*	Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii [†]
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Infekce horních cest dýchacích
	Časté	Dyspnoe
	Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Velmi časté	Zvracení
	Časté	Dyspepsie
	Časté	Průjem
	Časté	Bolest břicha
	Časté	Bolest nadbříšku
	Časté	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie
	Časté	Svalové křeče
	Časté	Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Vyšetření	Časté	Hypokalcemie [†]
	Časté	Hyperkalemie
	Časté	Snížené hladiny testosteronu [†]

[†]viz bod 4.4

* viz bod c

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení Mimpary na trh byly zaznamenány hypersenzitivní reakce zahrnující angioedém a kopřivku. Frekvenci jednotlivých účinků včetně angioedému a kopřivky nelze z dostupných údajů odhadnout.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

U pacientů se zhoršenou srdeční funkcí v postmarketingovém sledování bezpečnosti léčených cinakalcetem byly hlášeny idiosynkratické případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání. Frekvenci těchto účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii

Po uvedení Mimpary na trh bylo zaznamenáno prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii, jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit (viz bod 4.4).

d) Pediatrická populace

Mimpara není určena pro pediatrické pacienty. U dětské populace nebyly stanoveny bezpečnost a účinnost léčby Mimprou. U pacienta se závažnou hypokalcemií v pediatrické klinické studii byl hlášen fatální případ (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Dávky až 300 mg jednou denně byly pro dialyzované pacienty bezpečné.

Předávkování Mimprou může vyvolat hypokalcemii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným příznakům hypokalcemie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinakalcetu na bílkoviny není hemodialýza při předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující homeostázu vápníku, antiparatyreoidální přípravky. ATC kód: H05BX01.

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinacalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny kalcia v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinacalcetu.

Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace kalcia v séru během intervalu mezi dávkami konstantní.

Sekundární hyperparatyreóza

Uskutečnily se tři šestiměsíční, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s neléčenou sekundární hyperparatyreózou v konečném stádiu onemocnění ledvin (n=1136). Demografické a základní vstupní znaky byly typické pro populaci dialyzovaných pacientů s sekundární hyperparatyreózou. Střední hodnota vstupní hladiny iPTH, zahrnující všechny 3 studie, byla 733 pg/l (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinacalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. 66 % pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitamínu D a více než 90 % užívalo vazače fosfátů. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového kalcia a fosforu (Ca x P), kalcia a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinacalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly shodné ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo základního kritéria úspěšnosti (definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) dosaženo u 41 %, 46 % a 35 % pacientů užívajících cinacalcet ve srovnání s 4 %, 7 % a 6 % pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o ≥ 30 % bylo dosaženo přibližně u 60 % pacientů, kteří užívali cinacalcet, a tento účinek byl shodný u celého spektra vstupních hodnot iPTH. Střední pokles sérového Ca x P, kalcia a fosforu byl 14 %, 7 % a 8 % v jednotlivých studiích.

Pokles iPTH a Ca x P přetrvával po dobu 12 měsíců léčby. Cinacalcet snižoval iPTH, Ca x P, hladinu kalcia a fosforu bez ohledu na počáteční hodnoty iPTH nebo Ca x P, způsob dialýzy (peritoneální dialýza versus hemodialýza), trvání dialýzy, nebo zda pacient užíval deriváty vitamínu D, či nikoli.

Snížení hladiny PTH bylo spojeno s nesignifikantním poklesem markerů kostního metabolismu (specifický kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-telopeptid, obměna kostní hmoty [bone turnover] a kostní fibróza). Podle dodatečného vyhodnocení souhrnných údajů za 6 a 12 měsíců klinických studií byl Kaplan-Meierův odhad pro zlomeniny kostí a paratyreoidektomie nižší ve skupině užívající cinacalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinacalcet snížil hladinu PTH v jejich případech stejně jako u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s ledvinným selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinacalcet, jsou více ohroženi hypokalcemií, než cinacalcetem léčení pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) byla randomizovaná, dvojité zaslepená klinická studie, která u 3883 dialyzovaných pacientů s sekundární hyperparatyreózou a chronickým onemocněním ledvin hodnotila, zda léčba cinacalcetem ve srovnání s placebem snižuje riziko úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárních příhod. Studie nedosáhla primárního cíle, tj. neprokázala snížení rizika úmrtí ze všech příčin nebo kardiovaskulárních příhod, které zahrnovaly infarkt myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris, srdeční selhání nebo periferní vaskulární příhodu (HR 0,93; 95 % CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Po úpravě na vstupní charakteristiky byl HR pro primární složený cíl 0,88; 95 % CI: 0,79, 0,97.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V jedné studii užívalo cinakalcet 46 pacientů (29 s karcinomem příštítného tělíska a 17 s primární HPT a závažnou hyperkalcemií, u kterých paratyroidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT). Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Základním ukazatelem studie byl pokles hladiny sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla střední hladina sérového kalcia ze 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osmnácti z 29 pacientů (62 %) s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88 %) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Do 28týdenní placebem kontrolované studie bylo zahrnuto 67 pacientů s primární HPT, kteří splnili kritéria pro paratyroidektomii na základě korigovaných celkových sérových hladin vápníku ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) a $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), ale kteří paratyroidektomii nemohli podstoupit. Podávání cinakalcetu bylo zahájeno dávkou 30 mg dvakrát denně, která byla titrována k udržení korigované celkové koncentrace sérového vápníku v normálním rozmezí. Signifikantně vyšší procento pacientů léčených cinakalcetem dosáhlo středních korigovaných celkových sérových koncentrací vápníku $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) a poklesu střední korigované celkové koncentrace sérového vápníku ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) oproti výchozím hodnotám ve srovnání s pacienty na placebo (75,8 % versus 0 %, resp. 84,8 % versus 5,9 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání Mimpary dosáhne cinakalcet maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2-6 hodin. Na podkladě srovnávacích studií je absolutní biologická dostupnost cinakalcetu podávaného nalačno odhadována asi na 20-25 %. Podání Mimpary současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50-80 %. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

Při dávkách nad 200 mg byla absorpce saturovaná, pravděpodobně důsledkem špatné rozpustnosti.

Distribuce

Distribuční objem je vysoký (přibližně 1000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinakalcet se váže přibližně z 97 % na plazmatické bílkoviny a do červených krvinek proniká minimálně.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a terminálním poločasem 30-40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem.

Biotransformace

Cinakalcet je metabolizován různými enzymy, převážně CYP3A4 a CYP1A2 (podíl CYP1A2 nebyl klinicky specifikován). Hlavní metabolity v oběhu jsou inaktivní.

Podle údajů získaných *in vitro* je cinakalcet silný inhibitor CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 ani induktory CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace

Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinakalcet rychle a rozsáhle metabolizován oxidací a následnou konjugací. Vylučování metabolitů ledvinami byla převládající cesta eliminace radioaktivity. Asi 80 % dávky se objevilo v moči a 15 % ve stolici.

Linearita/nelinearita

Hodnoty AUC a $C_{\max}$ cinakalcetu se zvyšují přibližně lineárně v rozmezí dávek 30 až 180 mg jednou denně.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Krátce po podání dávky se hladina PTH začíná snižovat až na minimální hodnotu přibližně 2 až 6 hodin po podání dávky, což odpovídá $C_{\max}$ cinakalcetu. Poté, co hladiny cinakalcetu začnou klesat, se hladiny PTH zvyšují až do 12 hodin po dávce a potom suprese PTH zůstává přibližně konstatní až do konce dávkovacího intervalu jedenkrát denně. V klinických studiích s Mimprou byly hladiny PTH měřeny na konci dávkovacího intervalu.

Starší pacienti: Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice cinakalcetu v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetický profil cinakalcetu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou renálních funkcí a u pacientů hemodialyzovaných nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha jaterních funkcí: Lehké poškození jater znatelně neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinakalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkým poškozením jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkým poškozením jater. Střední poločas cinakalcetu je prodloužen o 33 %, respektive 70 % u pacientů se středně závažným, respektive těžkým poškozením jater. Poškození jaterních funkcí nemá vliv na vazbu cinakalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování upravuje individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, není u pacientů s poškozením jater žádná další úprava dávky nutná (viz bod 4.2 a 4.4).

Pohlaví: Clearance cinakalcetu může být u žen nižší než u mužů. Vzhledem k tomu, že dávka se stanovuje individuálně, není nutné dávku dále upravovat podle pohlaví pacienta.

Dětská populace: Farmakokinetika cinakalcetu byla zkoumána u 12 dětských dialyzovaných pacientů (mezi 6-17 lety) s chronickým onemocněním ledvin po užití jedné perorální 15 mg dávky. Střední hodnota AUC byla 23,5 ng*hod/ml (rozmezí od 7,22 do 77,2), střední hodnota $C_{\max}$ byla 7,26 ng/ml (rozmezí od 1,80 do 17,4). Obě hodnoty dosahovaly přibližně 30 % středních hodnot AUC a $C_{\max}$ zjištěných ve studii se zdravými dospělými po užití jedné 30 mg dávky (AUC 33,6 ng*hod/ml (rozmezí od 4,75 do 66,9) $C_{\max}$ 5,42 ng/ml (rozmezí od 1,41 do 12,7)). Vzhledem k omezeným údajům u dětských pacientů nelze vyloučit možnost vyšší expozice podané dávce cinakalcetu u lehčích/mladších dětských pacientů v porovnání s těžšími/staršími dětskými pacienty. Farmakokinetika u dětských pacientů po podání opakovaných dávek nebyla zkoumána.

Kouření: Clearance cinakalcetu je u kuřáků vyšší než u nekuřáků, pravděpodobně indukci metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinakalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cinakalcet neměl teratogenní účinky na králíky, kterým byl podáván 0,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky pro člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny

žádné účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka - 180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

U březích potkaních samic byl při nejvyšších dávkách pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti a příjmu potravy. Pokles váhy plodu byl zjištěn u těchto samic při dávkách vyvolávajících těžkou hypokalcemii. Bylo prokázáno, že cinacalcet prochází placentární bariérou u králíků.

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinacalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou úzké kvůli hypokalcemii, která byla pozorována u zvířat a která limituje dávku. Ve studiích s hlodavci, zaměřených na vliv opakovaně podávané dávky na toxicitu a karcinogenicitu, byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán ve studiích provedených se psy ani s opicemi a nebyl pozorován ani v humánních klinických studiích, kde patřil možný vznik katarakty ke sledovaným parametrům. Je známo, že katarakty se mohou vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcemie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěny hodnoty IC_{50} pro serotoninový přenašeč 7krát vyšší a pro K_{ATP} kanály 12krát vyšší než EC_{50} pro kalciový receptor získaná za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinacalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Povidon K 29-32
Krospovidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Karnaubský vosk
Potahová soustava Opadry II 32K11479 zelená: (monohydrát laktosy, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), triacetin, indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172))
Potahová soustava Opadry YS-1-19025A bezbarvá: (hypromelosa, makrogol)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 5 let.
Lahvička: 5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aclar/PVC/PVAc/Al blistr obsahující 14 tablet. Velikost balení: 1 blistr (14 tablet), 2 blistry (28 tablet), 6 blisterů (84 tablet) v krabici.

Lahvička z HDPE (polyetylén o vysoké hustotě) s kouskem vaty a pojistným šroubovacím uzávěrem z polypropylenu s vložkou, vložená do krabice. Jedna lahvička obsahuje 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/292/005 – papírová skládáčka se 14 tabletami
EU/1/04/292/006 - papírová skládáčka s 28 tabletami
EU/1/04/292/007 - papírová skládáčka s 84 tabletami
EU/1/04/292/008 - lahvička s 30 tabletami

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. října 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 23. září 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mimpara 90 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cinacalcetum 90 mg (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 90 mg tableta obsahuje 8,21 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle zelená oválná potahovaná tableta s označením “AMG” na jedné straně a “90” na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin.

Podle potřeby může být Mimpara součástí léčebného režimu spolu s vazači fosfátů a/nebo s deriváty vitamínu D (viz bod 5.1).

Léčba hyperkalcémie u pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek.
- s primární hyperparatyreózou (HPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka Mimpary by měla být upravována každé 2 až 4 týdny do maximální dávky 180 mg jednou denně tak, aby bylo u dialyzovaných pacientů dosaženo cílové hladiny parathormonu (PTH) 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) při vyšetřování intaktního PTH (iPTH assay). Hladina PTH by měla být vyšetřena nejméně 12 hodin po podání přípravku Mimpara, viz bod aktuální směrnice léčby.

Hladinu PTH je třeba vyšetřit 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo po úpravě dávky Mimpary. Dále je třeba PTH kontrolovat přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Ke stanovení hladiny PTH lze použít měření intaktního PTH (iPTH) nebo bio-intaktního PTH (biPTH); podávání Mimpary nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Hladinu kalcia v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby Mimprou nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky by měla být hladina kalcia v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. Při poklesu hladiny kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí je třeba učinit příslušná opatření včetně úpravy konkomitantní léčby (viz bod 4.4).

Děti a mladiství

Mimpara není určena pro děti a mladistvé z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 4.4).

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka Mimpary pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka Mimpary by měla být upravována postupným zvyšováním každé 2 až 4 týdny, od počátečních 30 mg dvakrát denně na 60 mg dvakrát denně až po 90 mg dvakrát denně, případně 90 mg třikrát až čtyřikrát denně tak, aby hladina sérového kalcia klesla k horní hranici normy nebo pod tuto horní hranici. Maximální dávka užívaná v klinických studiích činila 90 mg čtyřikrát denně.

Hladina kalcia v séru by měla být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky Mimpary. Po dosažení udržovací dávky by mělo být sérové kalcium kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek Mimpary by měla být hladina kalcia v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby Mimprou (viz bod 5.1).

Děti a mladiství

Mimpara není určena pro děti a mladistvé z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Zahajovací dávku není třeba měnit. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater by měla být Mimpara užívána s opatrností a během titrace dávky a při pokračující léčbě je třeba pacienty pečlivě monitorovat (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání. Mimprou se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinakalcetu, je-li užíván se stravou (viz bod 5.2). Tablety se užívají celé, nedělené.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sérové kalcium

Léčba Mimprou by neměla být zahájena u pacientů s hladinou kalcia v séru pod spodní hranici normálního rozpětí (korigováno k albuminu).

U dospělých a pediatrických pacientů léčených Mimprou byly zaznamenány život ohrožující příhody a fatální následky související s hypokalcemií. Hypokalcemie se může projevit parestéziemi, bolestmi

svalů, svalovými záškuby, tetanií nebo křečemi. Pokles sérového kalcia může rovněž prodloužit QT interval, což může vést ke komorové arytmií. U pacientů léčených cinakalcetem byly sekundárně při hypokalcemii hlášeny případy prodloužení QT intervalu a komorové arytmie (viz bod 4.8). U pacientů s dalšími rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako je například známý vrozený syndrom dlouhého QT intervalu nebo užívání léků způsobujících prodloužení QT intervalu, je třeba opatrnosti.

Vzhledem k tomu, že cinakalcet hladinu sérového kalcia snižuje, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli možnému výskytu hypokalcemie (viz bod 4.2). Sérové kalcium má být měřeno do 1 týdne po zahájení léčby Mimprou nebo po úpravě dávky. Po stanovení udržovací dávky má být sérové kalcium měřeno přibližně jednou měsíčně.

V případě, že hladiny sérového kalcia klesnou pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/nebo se objeví příznaky hypokalcemie, je doporučeno následující opatření:

Sérová hodnota kalcia nebo klinické příznaky hypokalcemie	Doporučení
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), nebo při klinických příznacích hypokalcemie	Dle klinického posouzení mohou být použity na zvýšení sérové hladiny kalcia vazače fosfátů obsahující kalcium, steroly vitamínu D a/nebo úprava koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají i přes snahu zvýšit hladiny sérového kalcia	Snižte nebo přerušte podávání Mimpary.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají a dávku vitamínu D není možné zvýšit	Přerušte podávání Mimpary dokud sérové hladiny vápníku nedosáhnou 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) a/nebo dokud neustoupí příznaky hypokalcemie. Léčba má být znovu zahájena použitím druhé nejnížší dávky Mimpary.

U dialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kterým byla podávána Mimpara, mělo přibližně 30 % pacientů minimálně jednu hodnotu sérového kalcia nižší než 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Cinakalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených cinakalcetem je zvýšené riziko hypokalcemie (sérové hladiny kalcia < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) v porovnání s dialyzovanými pacienty léčenými cinakalcetem, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové ledvinné funkce.

Křečové stavy

V klinických studiích byly křečové stavy pozorovány u 1,4 % pacientů ve skupině užívající Mimparu a u 0,7 % ve skupině s placebem. Ačkoli podstata tohoto rozdílu není zcela jasná, prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

V postmarketingovém sledování bezpečnosti byly u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí užívajících cinakalcet hlášeny izolované případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání, u kterých nemůže být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin kalcia. Data z klinických studií popisují hypotenzi u 7 % pacientů léčených cinakalcetem a u 12 % pacientů dostávajících placebo, srdeční selhání se vyskytlo u 2 % pacientů dostávajících cinakalcet nebo placebo.

Obecné

Jestliže jsou hladiny PTH trvale sníženy pod přibližně 1,5 násobek horní hranice normy stanovené analýzou iPTH, může vzniknout adynamická kostní choroba. Poklesne-li hladina PTH u pacientů léčených Mimprou pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku Mimpary a/nebo derivátů vitamínu D snížit nebo léčbu vysadit.

Hladiny testosteronu

U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin bývají hladiny testosteronu často sniženy. V klinické studii dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3 % u pacientů léčených Mimprou a o 16,3 % u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených Mimprou zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam tohoto poklesu sérového testosteronu není znám.

Porucha jaterních funkcí

Vzhledem k možnosti 2 až 4násobného zvýšení plazmatických hladin cinakalcetu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace), je nezbytné, aby byla Mimpara u těchto pacientů užívána s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz bod 4.2 a 5.2).

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčiv na cinakalcet

Cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinakalcetu. Jestliže pacient užívající Mimprou zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itraconazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování Mimpary upravit.

Údaje získané *in vitro* ukazují, že cinakalcet je částečně metabolizován enzymem CYP1A2. Kouření indukuje CYP1A2. Bylo zjištěno, že clearance cinakalcetu byla u kuřáků o 36-38 % vyšší než u nekuřáků. Působení silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxaminu, ciprofloxacinu) na plazmatické hladiny cinakalcetu nebylo zkoumáno. Úprava dávky může být nezbytná, jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením nebo pokud byla zahájena či ukončena současná léčba silnými inhibitory CYP1A2.

Calcium carbonicum: Současné podávání uhličitanu vápenatého (calcium carbonicum - jednorázová dávka 1500 mg) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Sevelamer: Současné podávání sevelameru (2400 mg třikrát denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Pantoprazol: Současné podávání pantoprazolu (80 mg jednou denně) neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu.

Účinek cinakalcetu na jiná léčiva

Léčivé přípravky metabolizované enzymem P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalcet je silný inhibitor CYP2D6. Úprava dávkování současně podávaných léků může být nezbytná, je-li Mimpara podávána

s individuálně dávkovanými látkami s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány CYP2D6 (např. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

Desipramin: Souběžné podávání 90 mg cinacalcetu jedenkrát denně spolu s 50 mg desipraminu, tricyklického antidepresiva, metabolizovaného převážně působením CYP2D6, významně zvýšilo hladiny desipraminu, a to až 3,6krát (90 % interval spolehlivosti od 3,0 do 4,4) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Dextromethorfan: Opakované dávky 50 mg cinacalcetu zvýšily 11násobně AUC 30 mg dextromethorfanu (primárně metabolizovaného prostřednictvím CYP2D6) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

Warfarin: Opakované perorální podání cinacalcetu neovlivnilo farmakokinetiku nebo farmakodynamiku (podle vyšetření protrombinového času a koagulačního faktoru VII) warfarinu.

Absence účinku cinacalcetu na farmakokinetiku R- a S-warfarinu a nepřítomnost autoindukce při opakovaném podávání pacientům signalizuje, že cinacalcet není u člověka induktorem CYP3A4, CYP1A2 nebo CYP2C9.

Midazolam: Současné podávání cinacalcetu (90 mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinacalcet by neovlivnil farmakokinetiku tříd léků metabolizovaných CYP3A4 a CYP3A5, jako jsou některá imunosupresiva, včetně cyklosporinu a takrolimu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání cinacalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanek a králících neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu váhy plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici (viz bod 5.3). Mímpara by se měla během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda je cinacalcet u člověka vylučován do mateřského mléka. U potkanů je cinacalcet vylučován do mateřského mléka s vysokým poměrem mléko:plazma. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo terapii Mímparou, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku cinacalcetu na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly účinky na fertilitu pozorovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnosti řídit a používat stroje nebyly provedeny. Některé nežádoucí účinky ale mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

a) Souhrn bezpečnostního profilu

Sekundární hyperparatyreóza, karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Na základě dostupných údajů od pacientů užívajících cinakalcet v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky nauzea a zvracení. Nauzea a zvracení byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů přechodného charakteru. Přerušování terapie kvůli výskytu nežádoucích účinků bylo způsobeno především nauzeou a zvracením.

b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které lze alespoň pravděpodobně přisoudit následkům léčby cinakalcetem v placebem kontrolovaných studiích a jednoramenných studiích na podkladě prokázaného stanovení příčinných souvislostí, jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

Četnost výskytu nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií a po uvedení přípravku na trh je:

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté*	Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
	Časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté	Křeče [†]
	Časté	Závratě
	Časté	Parestézie
	Časté	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Neznámá*	Zhoršení srdečního selhání [†]
	Neznámá*	Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii [†]
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Infekce horních cest dýchacích
	Časté	Dyspnoe
	Časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Velmi časté	Zvracení
	Časté	Dyspepsie
	Časté	Průjem
	Časté	Bolest břicha
	Časté	Bolest nadbříšku
	Časté	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie
	Časté	Svalové křeče
	Časté	Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
Vyšetření	Časté	Hypokalcemie [†]
	Časté	Hyperkalemie
	Časté	Snížené hladiny testosteronu [†]

[†]viz bod 4.4

* viz bod c

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení Mimpary na trh byly zaznamenány hypersenzitivní reakce zahrnující angioedém a kopřivku. Frekvenci jednotlivých účinků včetně angioedému a kopřivky nelze z dostupných údajů odhadnout.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

U pacientů se zhoršenou srdeční funkcí v postmarketingovém sledování bezpečnosti léčených cinakalcetem byly hlášeny idiosynkratické případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání. Frekvenci těchto účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii

Po uvedení Mimpary na trh bylo zaznamenáno prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii, jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit (viz bod 4.4).

d) Pediatrická populace

Mimpara není určena pro pediatrické pacienty. U dětské populace nebyly stanoveny bezpečnost a účinnost léčby Mimprou. U pacienta se závažnou hypokalcemií v pediatrické klinické studii byl hlášen fatální případ (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Dávky až 300 mg jednou denně byly pro dialyzované pacienty bezpečné.

Předávkování Mimprou může vyvolat hypokalcemii. V případě předávkování je třeba pacienta sledovat kvůli možným příznakům hypokalcemie, terapie má být symptomatická a podpůrná. Vzhledem k vysoké vazebné schopnosti cinakalcetu na bílkoviny není hemodialýza při předávkování účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující homeostázu vápníku, antiparatyreoidální přípravky. ATC kód: H05BX01.

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinacalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti kalciového receptoru na extracelulární kalcium. Pokles PTH je doprovázen poklesem hladiny kalcia v séru.

Snížení hladiny PTH koreluje s koncentrací cinacalcetu.

Po dosažení ustáleného stavu zůstávají koncentrace kalcia v séru během intervalu mezi dávkami konstantní.

Sekundární hyperparatyreóza

Uskutečnily se tři šestiměsíční, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie, kterých se zúčastnili dialyzovaní pacienti s neléčenou sekundární hyperparatyreózou v konečném stádiu onemocnění ledvin (n=1136). Demografické a základní vstupní znaky byly typické pro populaci dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou. Střední hodnota vstupní hladiny iPTH, zahrnující všechny 3 studie, byla 733 pg/l (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinacalcet a 683 pg/ml (72,4 pmol/l) ve skupinách užívajících placebo. 66 % pacientů užívalo při vstupu do studie deriváty vitamínu D a více než 90 % užívalo vazače fosfátů. Signifikantní pokles iPTH, součinu sérového kalcia a fosforu (Ca x P), kalcia a fosforu byl zaznamenán u pacientů léčených cinacalcetem ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kterým byla poskytnuta standardní péče. Tyto výsledky byly shodné ve všech 3 studiích. V jednotlivých studiích bylo základního kritéria úspěšnosti (definovaného jako podíl pacientů s hladinou iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) dosaženo u 41 %, 46 % a 35 % pacientů užívajících cinacalcet ve srovnání s 4 %, 7 % a 6 % pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o ≥ 30 % bylo dosaženo přibližně u 60 % pacientů, kteří užívali cinacalcet, a tento účinek byl shodný u celého spektra vstupních hodnot iPTH. Střední pokles sérového Ca x P, kalcia a fosforu byl 14 %, 7 % a 8 % v jednotlivých studiích.

Pokles iPTH a Ca x P přetrvával po dobu 12 měsíců léčby. Cinacalcet snižoval iPTH, Ca x P, hladinu kalcia a fosforu bez ohledu na počáteční hodnoty iPTH nebo Ca x P, způsob dialýzy (peritoneální dialýza versus hemodialýza), trvání dialýzy, nebo zda pacient užíval deriváty vitamínu D, či nikoli.

Snížení hladiny PTH bylo spojeno s nesignifikantním poklesem markerů kostního metabolismu (specifický kostní izoenzym alkalické fosfatázy, N-telopeptid, obměna kostní hmoty [bone turnover] a kostní fibróza). Podle dodatečného vyhodnocení souhrnných údajů za 6 a 12 měsíců klinických studií byl Kaplan-Meierův odhad pro zlomeniny kostí a paratyreoidektomie nižší ve skupině užívající cinacalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinacalcet snížil hladinu PTH v jejich případech stejně jako u dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) a se sekundární hyperparatyreózou. Nicméně účinnost, bezpečnost, optimální dávkování a léčebné cíle u pacientů s ledvinným selháním před dialýzou nebyly stanoveny. Tyto studie ukazují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni a užívají cinacalcet, jsou více ohroženi hypokalcemií, než cinacalcetem léčení pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří jsou dialyzováni, což může být způsobeno nižšími počátečními hladinami kalcia a/nebo přítomností zbytkové funkce ledvin.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) byla randomizovaná, dvojité zaslepená klinická studie, která u 3883 dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou a chronickým onemocněním ledvin hodnotila, zda léčba cinacalcetem ve srovnání s placebem snižuje riziko úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárních příhod. Studie nedosáhla primárního cíle, tj. neprokázala snížení rizika úmrtí ze všech příčin nebo kardiovaskulárních příhod, které zahrnovaly infarkt myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris, srdeční selhání nebo periferní vaskulární příhodu (HR 0,93; 95 % CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Po úpravě na vstupní charakteristiky byl HR pro primární složený cíl 0,88; 95 % CI: 0,79, 0,97.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V jedné studii užívalo cinakalcet 46 pacientů (29 s karcinomem příštítného tělíska a 17 s primární HPT a závažnou hyperkalcemií, u kterých paratyroidektomie selhala nebo byla kontraindikována) po dobu až 3 let (průměrně 328 dní u pacientů s karcinomem příštítných tělísek a průměrně 347 dní u pacientů s primární HPT). Cinakalcet byl podáván v dávkách od 30 mg dvakrát denně až po dávku 90 mg čtyřikrát denně. Základním ukazatelem studie byl pokles hladiny sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). U pacientů s karcinomem příštítných tělísek poklesla střední hladina sérového kalcia ze 14,1 mg/dl na 12,4 mg/dl (z 3,5 mmol/l na 3,1 mmol/l), zatímco u pacientů s primární HPT sérové hladiny vápníku klesaly z 12,7 mg/dl na 10,4 mg/dl (z 3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). U osmnácti z 29 pacientů (62 %) s karcinomem příštítných tělísek a u 15 ze 17 pacientů (88 %) s primární HPT bylo dosaženo snížení sérového kalcia o ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Do 28týdenní placebem kontrolované studie bylo zahrnuto 67 pacientů s primární HPT, kteří splnili kritéria pro paratyroidektomii na základě korigovaných celkových sérových hladin vápníku ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) a $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), ale kteří paratyroidektomii nemohli podstoupit. Podávání cinakalcetu bylo zahájeno dávkou 30 mg dvakrát denně, která byla titrována k udržení korigované celkové koncentrace sérového vápníku v normálním rozmezí. Signifikantně vyšší procento pacientů léčených cinakalcetem dosáhlo středních korigovaných celkových sérových koncentrací vápníku $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) a poklesu střední korigované celkové koncentrace sérového vápníku ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) oproti výchozím hodnotám ve srovnání s pacienty na placebo (75,8 % versus 0 %, resp. 84,8 % versus 5,9 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání Mimpary dosáhne cinakalcet maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2-6 hodin. Na podkladě srovnávacích studií je absolutní biologická dostupnost cinakalcetu podávaného nalačno odhadována asi na 20-25 %. Podání Mimpary současně s jídlem vede ke vzestupu biologické dostupnosti cinakalcetu přibližně o 50-80 %. Zvýšení plazmatických koncentrací cinakalcetu je obdobné, bez ohledu na obsah tuků ve stravě.

Při dávkách nad 200 mg byla absorpce saturovaná, pravděpodobně důsledkem špatné rozpustnosti.

Distribuce

Distribuční objem je vysoký (přibližně 1000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinakalcet se váže přibližně z 97 % na plazmatické bílkoviny a do červených krvinek proniká minimálně.

Po absorpci se koncentrace cinakalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a terminálním poločasem 30-40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací. Farmakokinetika cinakalcetu se nemění s časem.

Biotransformace

Cinakalcet je metabolizován různými enzymy, převážně CYP3A4 a CYP1A2 (podíl CYP1A2 nebyl klinicky specifikován). Hlavní metabolity v oběhu jsou inaktivní.

Podle údajů získaných *in vitro* je cinakalcet silný inhibitor CYP2D6, ale v klinicky dosažených koncentracích neinhibuje jiné CYP enzymy včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 ani induktory CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace

Po podání radioaktivně značené dávky 75 mg zdravým dobrovolníkům byl cinakalcet rychle a rozsáhle metabolizován oxidací a následnou konjugací. Vylučování metabolitů ledvinami byla převládající cesta eliminace radioaktivity. Asi 80 % dávky se objevilo v moči a 15 % ve stolici.

Linearita/nelinearita

Hodnoty AUC a $C_{\max}$ cinakalcetu se zvyšují přibližně lineárně v rozmezí dávek 30 až 180 mg jednou denně.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Krátce po podání dávky se hladina PTH začíná snižovat až na minimální hodnotu přibližně 2 až 6 hodin po podání dávky, což odpovídá $C_{\max}$ cinakalcetu. Poté, co hladiny cinakalcetu začnou klesat, se hladiny PTH zvyšují až do 12 hodin po dávce a potom suprese PTH zůstává přibližně konstatní až do konce dávkovacího intervalu jedenkrát denně. V klinických studiích s Mimprou byly hladiny PTH měřeny na konci dávkovacího intervalu.

Starší pacienti: Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice cinakalcetu v závislosti na věku.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetický profil cinakalcetu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou renálních funkcí a u pacientů hemodialyzovaných nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha jaterních funkcí: Lehké poškození jater znatelně neovlivnilo farmakokinetiku cinakalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinakalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkým poškozením jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkým poškozením jater. Střední poločas cinakalcetu je prodloužen o 33 %, respektive 70 % u pacientů se středně závažným, respektive těžkým poškozením jater. Poškození jaterních funkcí nemá vliv na vazbu cinakalcetu na bílkoviny plazmy. Vzhledem k tomu, že se dávkování upravuje individuálně podle ukazatelů bezpečnosti a účinnosti, není u pacientů s poškozením jater žádná další úprava dávky nutná (viz bod 4.2 a 4.4).

Pohlaví: Clearance cinakalcetu může být u žen nižší než u mužů. Vzhledem k tomu, že dávka se stanovuje individuálně, není nutné dávku dále upravovat podle pohlaví pacienta.

Dětská populace: Farmakokinetika cinakalcetu byla zkoumána u 12 dětských dialyzovaných pacientů (mezi 6-17 lety) s chronickým onemocněním ledvin po užití jedné perorální 15 mg dávky. Střední hodnota AUC byla 23,5 ng*hod/ml (rozmezí od 7,22 do 77,2), střední hodnota $C_{\max}$ byla 7,26 ng/ml (rozmezí od 1,80 do 17,4). Obě hodnoty dosahovaly přibližně 30 % středních hodnot AUC a $C_{\max}$ zjištěných ve studii se zdravými dospělými po užití jedné 30 mg dávky (AUC 33,6 ng*hod/ml (rozmezí od 4,75 do 66,9) $C_{\max}$ 5,42 ng/ml (rozmezí od 1,41 do 12,7)). Vzhledem k omezeným údajům u dětských pacientů nelze vyloučit možnost vyšší expozice podané dávce cinakalcetu u lehčích/mladších dětských pacientů v porovnání s těžšími/staršími dětskými pacienty. Farmakokinetika u dětských pacientů po podání opakovaných dávek nebyla zkoumána.

Kouření: Clearance cinakalcetu je u kuřáků vyšší než u nekuřáků, pravděpodobně indukci metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP1A2. Jestliže pacient začne nebo skončí s kouřením, plazmatické hladiny cinakalcetu se mohou změnit a může být nezbytné upravit dávku léku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cinakalcet neměl teratogenní účinky na králíky, kterým byl podáván 0,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky pro člověka (180 mg denně). U potkanů nevyvolal teratogenní účinky 4,4násobek (na podkladě AUC) maximální dávky užívané pro sekundární hyperparatyreózu. Nebyly zjištěny

žádné účinky na fertilitu obou pohlaví při podávání až 4násobku maximální dávky pro člověka - 180 mg/den (bezpečný limit pro malou skupinu pacientů užívajících maximální klinickou dávku 360 mg denně by byl přibližně poloviční ve srovnání s výše uvedenou podanou dávkou).

U březích potkaních samic byl při nejvyšších dávkách pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti a příjmu potravy. Pokles váhy plodu byl zjištěn u těchto samic při dávkách vyvolávajících těžkou hypokalcemii. Bylo prokázáno, že cinakalcet prochází placentární bariérou u králíků.

Nebyl zjištěn žádný genotoxický nebo karcinogenní potenciál cinakalcetu. Bezpečné hranice podle toxikologických studií jsou úzké kvůli hypokalcemii, která byla pozorována u zvířat a která limituje dávku. Ve studiích s hlodavci, zaměřených na vliv opakovaně podávané dávky na toxicitu a karcinogenicitu, byl pozorován výskyt katarakty a zakalení čočky. Tento jev však nebyl zaznamenán ve studiích provedených se psy ani s opicemi a nebyl pozorován ani v humánních klinických studiích, kde patřil možný vznik katarakty ke sledovaným parametrům. Je známo, že katarakty se mohou vyskytnout u hlodavců jako následek hypokalcemie.

Ve studiích *in vitro* byly zjištěny hodnoty IC_{50} pro serotoninový přenašeč 7krát vyšší a pro K_{ATP} kanály 12krát vyšší než EC_{50} pro kalciový receptor získaná za stejných experimentálních podmínek. Klinický význam není znám, avšak možnost účinku cinacalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrytalická celulóza
Povidon K 29-32
Krospovidon
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Karnaubský vosk
Potahová soustava Opadry II 32K11479 zelená: (monohydrát laktosy, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), triacetin, indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172))
Potahová soustava Opadry YS-1-19025A bezbarvá: (hypromelosa, makrogol)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 5 let.
Lahvička: 5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aclar/PVC/PVAc/Al blistr obsahující 14 tablet. Velikost balení: 1 blistr (14 tablet), 2 blistry (28 tablet), 6 blisterů (84 tablet) v krabici.

Lahvička z HDPE (polyetylén o vysoké hustotě) s kouskem vaty a pojistným šroubovacím uzávěrem z polypropylenu s vložkou, vložená do krabice. Jedna lahvička obsahuje 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/292/009- papírová skládačka se 14 tabletami
EU/1/04/292/010 - papírová skládačka s 28 tabletami
EU/1/04/292/011 - papírová skládačka s 84 tabletami
EU/1/04/292/012 - lahvička s 30 tabletami

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. října 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 23. září 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zabezpečit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
- do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Zprávy PSUR pro tento léčivý přípravek mají být předkládány v ročních intervalech, dokud CHMP neschválí jiný harmonogram.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 30 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 30 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/001 - balení se 14 tabletami
EU/1/04/292/002 - balení s 28 tabletami
EU/1/04/292/003 - balení s 84 tabletami

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

mimpara 30

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mimpara 30 mg tablety
Cinacalcetum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Amgen Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 30 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 30 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedna lahvička obsahuje 30 tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

mimpara 30

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 30 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 30 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 60 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 60 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/005 - balení se 14 tabletami
EU/1/04/292/006 - balení s 28 tabletami
EU/1/04/292/007 - balení s 84 tabletami

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

mimpara 60

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mimpara 60 mg tablety
Cinacalcetum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Amgen Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 60 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 60 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedna lahvička obsahuje 30 tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

mimpara 60

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 60 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 60 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDONÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 90 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 90 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
84 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/009 - balení se 14 tabletami
EU/1/04/292/010 - balení s 28 tabletami
EU/1/04/292/011 - balení s 84 tabletami

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

mimpara 90

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mimpara 90 mg tablety
Cinacalcetum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Amgen Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 90 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 90 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedna lahvička obsahuje 30 tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

mimpara 90

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mimpara 90 mg potahované tablety
Cinacalcetum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 90 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/292/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Mimpara 30 mg potahované tablety

Mimpara 60 mg potahované tablety

Mimpara 90 mg potahované tablety

Cinacalcetum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože pro Vás obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Mimpara a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Mimparu užívat
3. Jak se Mimpara užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Mimparu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Mimpara a k čemu se používá

Mimpara účinkuje tak, že kontroluje hladiny paratyroidního hormonu (PTH), vápníku a fosforu ve Vašem těle. Používá se k léčbě poruchy funkce tzv. příštítných tělísek. Příštítná tělíska jsou čtyři drobné žlázy, uložené na krku v blízkosti štítné žlázy, které produkují hormon zvaný parathormon (PTH).

Mimpara se používá:

- na léčbu sekundární hyperparatyreózy u pacientů se závažným onemocněním ledvin, kteří potřebují dialýzu k odstranění odpadních látek z krve.
- na snížení vysokých hladin vápníku v krvi (hyperkalcémie) u pacientů s rakovinou příštítných tělísek (žláz).
- na snížení vysokých hladin vápníku v krvi (hyperkalcémie) u pacientů s primární hyperparatyreózou, u kterých odstranění žláz není možné.

Při primární a sekundární hyperparatyreóze produkují příštítné žlázy příliš mnoho PTH. „Primární“ znamená, že hyperparatyreózu nezpůsobují žádná jiná onemocnění a „sekundární“ znamená, že je hyperparatyreóza způsobena jiným onemocněním, např. onemocněním ledvin. Jak primární, tak sekundární hyperparatyreóza může způsobit úbytek vápníku v kostech, což může vést k bolesti kostí a zlomeninám, k onemocnění srdce a cév, k ledvinovým kamenům, duševním poruchám a komatu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Mimparu užívat

Neužívejte Mimparu:

- NEUŽÍVEJTE Mimparu, jestliže jste alergický(á) na cinacalcet nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Mimpara se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Než začnete užívat Mimparu, upozorněte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy prodělal(a):

- **křečové stavy** (záchvaty nebo konvulze). Riziko vzniku záchvatu křečí je vyšší, pokud jste je měl(a) už dříve;
- **onemocnění jater**;
- **srdeční selhání**.

U pacientů léčených Mimparou včetně dětí a dospívajících byly hlášeny život ohrožující a smrtelné případy související s nízkými hladinami vápníku v krvi (hypokalcemie).

Nízké hladiny vápníku mohou mít vliv na váš srdeční rytmus. Oznamte svému lékaři, pokud při užívání Mimpary zpozorujete neobvykle rychlý tlukot nebo bušení srdce, pokud máte problémy se srdečním rytmem nebo pokud užíváte léky, které způsobují problémy se srdečním rytmem.

Pro více informací viz bod 4.

Během léčby Mimparou informujte svého lékaře:

- pokud začnete či skončíte s kouřením, neboť to může mít vliv na působení Mimpary.

Děti a dospívající

Mimparu nesmějí užívat děti mladší 18 let.

Další léčivé přípravky a Mimpara

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně těch, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte následující léky.

Podobné léky jako tyto mohou ovlivnit účinek Mimpary:

- léky používané k léčbě **kožních a plísňových infekcí** (ketokonazol, itrakonazol a vorikonazol);
- léky používané k léčbě **bakteriálních infekcí** (telithromycin, rifampicin a ciprofloxacin);
- léky používané k léčbě **HIV infekce a AIDS** (ritonavir);
- léky používané k léčbě **depresí** (fluvoxamin).

Mimpara může ovlivnit účinek léků jako jsou tyto následující:

- léky používané na léčbu **deprese** (amitriptylin, desipramin, nortriptylin a klomipramin);
- lék používaný k úlevě od **kašle** (dextromethorfan);
- léky používané na léčbu **změn srdečního pulzu** (flekainid a propafenon);
- léky používané na léčbu **vysokého krevního tlaku** (metoprolol).

Mimpara s jídlem a pitím

Mimpara se má užívat při jídle nebo krátce po něm.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo těhotenství plánujete, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Podávání Mimpary těhotným ženám nebylo studováno. V případě těhotenství může lékař Vaši léčbu upravit, protože by Mimpara mohla poškodit nenarozené dítě.

Není známo, zda je Mimpara vylučována do lidského mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda přerušit kojení nebo léčbu Mimparou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Mimpara by neměla ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti užívající Mimparu hlásili výskyt závratí a křečí. V případě jejich výskytu může být schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivněna.

Mimpara obsahuje laktózu

Jestliže Vás lékař upozornil na to, že trpíte nesnášenlivostí některých druhů cukru, obraťte se na svého lékaře před tím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

3. Jak se Mimpara užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem či lékárníkem. Lékař přesně určí, jaké množství Mimpary máte užívat.

Mimpara se musí podávat ústy při jídle nebo krátce po něm. Tablety se musí polykat celé a nesmí se dělit.

Po dobu léčby Vám bude lékař pravidelně odebírat krev a sledovat léčbu a bude-li to třeba, dávku upraví.

Jestliže se léčíte pro sekundární hyperparatyreózu

Obvyklá počáteční dávka Mimpary je 30 mg (jedna tableta) jednou denně.

Jestliže se léčíte pro karcinom příštítných tělísek nebo primární hyperparatyreózu

Obvyklá počáteční dávka Mimpary je 30 mg (jedna tableta) dvakrát denně.

Jestliže jste užil(a) více Mimpary, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více Mimpary, než jste měl(a), oznamte to ihned svému lékaři. Možnými příznaky předávkování jsou necitlivost nebo brnění okolo úst, bolesti nebo křeče svalů.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Mimparu

Nezdvoyujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Mimparu, užíjte následující dávku jako obvykle.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví pocit necitlivosti nebo brnění kolem úst, bolesti nebo křeče svalů, **ihned to oznamte svému lékaři**. Mohou to být známky příliš nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie).

Velmi časté: mohou ovlivnit více než 1 z 10 pacientů

- nevolnost a zvracení, které jsou obvykle velmi mírné a netrvají dlouho.

Časté: mohou ovlivnit až 1 z 10 pacientů

- závratě
- pocity necitlivosti nebo brnění (parestázie)
- ztráta (anorexie) nebo snížení chuti k jídlu - nechutenství

- bolesti svalů (myalgie)
- slabost (astenie)
- vyrážka
- snížená hladina testosteronu.
- vysoké hladiny draslíku v krvi (hyperkalemie)
- alergické reakce (hypersenzitivita)
- bolest hlavy
- záchvaty křečí
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- infekce horních cest dýchacích
- potíže s dýcháním (dušnost)
- kašel
- zažívací obtíže (dyspepsie)
- průjem
- bolest břicha, bolest nadbřišku
- zácpa
- svalové křeče
- bolest zad
- nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie).

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

- Kopřivka
- Otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo krku, který může způsobovat obtíže při polykání nebo dýchání (angioedém)
- Neobvykle rychlý tlukot nebo bušení srdce, které mohou být spojeny s nízkou hladinou vápníku v krvi (sekundárně při hypokalcemii prodloužení QT intervalu a komorová arytmie).

Po použití Mimpary došlo u velmi malého počtu pacientů se srdečním selháním ke zhoršení stavu a/nebo k výskytu nízkého krevního tlaku (hypotenze).

Děti a dospívající

Použití Mimpary u dětí a dospívajících nebylo prověřeno. V klinické studii bylo hlášeno úmrtí dospívajícího pacienta s velmi nízkými hladinami vápníku v krvi (hypokalcemie).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Mimparu uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za Použitelné do a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Mimpara obsahuje

- Léčivou látkou je cinacalcetum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg, 60 mg nebo 90 mg cinacalcetum (ve formě cinacalceti hydrochloridum).
- Dalšími složkami jsou:
 - Předbobtnalý kukuřičný škrob
 - Mikrokrystalická celulóza
 - Povidon K 29 - 32
 - Krospovidon
 - Magnesium-stearát
 - Koloidní bezvodý oxid křemičitý
- Tablety jsou potaženy:
 - Karnaubský vosk
 - Potahová soustava Opadry II 32K11479 zelená (obsahující monohydrát laktosy, hypromelosu, oxid titaničitý (E171), triacetin, indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172))
 - Potahová soustava Opadry YS -1 – 19025A bezbarvá (obsahující hypromelosu, makrogol)

Jak Mimpara vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Mimpara jsou potahované a mají světle zelenou barvu. Mají oválný tvar a jsou označeny „30“, „60“ nebo „90“ na jedné straně a „AMG“ na straně druhé.

Mimpara je dodávána v blistrech s potahovanými tabletami 30 mg, 60 mg nebo 90 mg. Jeden blister obsahuje 14, 28 nebo 84 tablet a je v krabici.

Mimpara je dodávána v lahvičkách, které obsahují potahované tablety 30 mg, 60 mg nebo 90 mg a jsou v krabici. Jedna lahvička obsahuje 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy/aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) cinakalcetu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Držitel rozhodnutí o registraci nenavrhл změny v informacích o přípravku v hodnoceném PSUR. Držitel rozhodnutí o registraci byl však požádán, aby zahrnul informaci o studii fáze I (970241) zkoumající interakci mezi cinakalcetem a substrátem CYP2D6 dextrometorfanu do bodu 4.5, jelikož informace o každé klinicky významné interakci musí být zahrnuty v bodě 4.5 podle EMA směrnice pro SPC. Proto PRAC zpravodaj pokládal změny v informacích o přípravcích obsahujících cinakalcet za oprávněné.

Kromě toho s ohledem na předložené údaje v hodnoceném PSUR dospěl PRAC zpravodaj k závěru, že změny v RMP cinakalcetu jsou oprávněné. Ischemie myokardu je zahrnuta jako potenciální riziko v RMP u přípravku Mimpara. Souhrnné údaje z několika klinických studií u téměř 8000 pacientů (včetně více než 4000 pacientů léčených cinakalcetem) nenaznačují zvýšené riziko ischemie myokardu/infarktu myokardu u cinakalcetu, proto PRAC zpravodaj doporučuje odstranit ischemii myokardu jako potenciální riziko z RMP. Odstranění bezpečnostního rizika má být provedeno při dalším registračním řízení.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se cinakalcetu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku/léčivých přípravků s obsahem cinakalcetu zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.