

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mimpara 30 mg potahované tablety
Mimpara 60 mg potahované tablety
Mimpara 90 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cinacalcetum 30 mg, 60 mg nebo 90 mg (ve formě cinacalceti hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Mimpara 30 mg potahované tablety
Jedna 30 mg tableta obsahuje 2,74 mg laktózy.

Mimpara 60 mg potahované tablety
Jedna 60 mg tableta obsahuje 5,47 mg laktózy.

Mimpara 90 mg potahované tablety
Jedna 90 mg tableta obsahuje 8,21 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Mimpara 30 mg potahované tablety

Světle zelená oválná (přibližně 9,7 mm dlouhá a 6,0 mm široká) potahovaná tableta s označením „AMG” na jedné straně a „30” na straně druhé.

Mimpara 60 mg potahované tablety

Světle zelená oválná (přibližně 12,2 mm dlouhá a 7,6 mm široká) potahovaná tableta s označením „AMG” na jedné straně a „60” na straně druhé.

Mimpara 90 mg potahované tablety

Světle zelená oválná (přibližně 13,9 mm dlouhá a 8,7 mm široká) potahovaná tableta s označením „AMG” na jedné straně a „90” na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí

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

Pediatrická populace

Léčba sekundární hyperparatyreózy (HPT) u dialyzovaných dětí ve věku 3 let a starších v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou (viz bod 4.4).

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

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza u dospělých

Léčba hyperkalcémie u dospělých 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)

Doporučená počáteční dávka pro dospělé je 30 mg jednou denně. Dávka přípravku Mimpara se má titrovat 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). Hladina PTH má 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 přípravku Mimpara. 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 přípravku Mimpara nemění poměr mezi iPTH a biPTH.

Úprava dávky na základě hladin kalcia v séru

Hladiny korigovaného sérového kalcia mají být měřeny a monitorovány a mají být stejné nebo vyšší než spodní hranice normálního rozmezí před podáním první dávky přípravku Mimpara (viz bod 4.4). Rozsah normálních hladin kalcia se může lišit v závislosti na metodách, které používá místní laboratoř.

Hladinu kalcia v séru je třeba často kontrolovat při titraci dávky, kalcium v séru má být vyšetřeno do 1 týdne po zahájení léčby přípravkem Mimpara nebo po změně dávkování. Po dosažení udržovací dávky má být hladina kalcia v séru kontrolována přibližně jednou za měsíc. V případě, že hladiny korigovaného sérového kalcia klesnou pod 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a/nebo se objeví příznaky hypokalcémie, je doporučeno následující opatření:

Korigovaná sérová hodnota kalcia nebo klinické příznaky hypokalcémie	Doporučení
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) a > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), nebo při klinických příznacích hypokalcémie	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 hypokalcémie přetrvávají i přes snahu zvýšit hladiny sérového kalcia	Snižte nebo přerušete podávání přípravku Mimpara.

Korigovaná sérová hodnota kalcia nebo klinické příznaky hypokalcemie	Doporučení
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) nebo pokud příznaky hypokalcemie přetrvávají a dávku vitamínu D není možné zvýšit	Přerušete podávání přípravku Mimpara 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 nejnižší dávky přípravku Mimpara.

Pediatrická populace

Korigovaná hodnota sérového kalcia má být před podáním první dávky přípravku Mimpara v horní hranici referenčního intervalu specifikovaného podle věku nebo nad ní a pečlivě sledováno (viz bod 4.4). Normální rozmezí vápníku se liší v závislosti na metodách používaných místní laboratoří a věku dítěte/pacienta.

Doporučená zahajovací dávka u dětí ve věku od 3 let a starších až mladších 18 let je ≤ 0,20 mg/kg jednou denně na základě suché hmotnosti pacienta (viz tabulka 1).

Dávka může být zvýšena, aby se dosáhlo požadovaného cílového rozsahu iPTH. Dávka má být postupně zvyšována prostřednictvím dostupných úrovní dávek (viz tabulka 1), ne častěji než každé 4 týdny. Dávka může být zvýšena až na maximální dávku 2,5 mg/kg/den, která nesmí překročit celkovou denní dávku 180 mg.

Tabulka 1. Denní dávka přípravku Mimpara u pediatrických pacientů

Suchá hmotnost pacienta (kg)	Úvodní dávka (mg)	Dostupné úrovně dávek (mg)
10 to < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 a 15
≥ 12,5 až < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 a 30
≥ 25 až < 36	5	5; 10; 15; 30 a 60
≥ 36 až < 50		5; 10; 15; 30; 60 a 90
≥ 50 až < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 a 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 a 180

Úprava dávky na základě hladin PTH

Hodnoty PTH mají být hodnoceny nejméně 12 hodin po podání přípravku Mimpara a hodnoty iPTH mají být měřeny 1 až 4 týdny po zahájení léčby nebo úpravě dávky přípravku Mimpara.

Dávka má být upravena na základě iPTH, jak je uvedeno níže:

- Pokud je iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) a ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), snižte dávku přípravku Mimpara na další nižší dávku.
- Pokud je iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), ukončete léčbu přípravkem Mimpara, léčbu přípravkem Mimpara znovu zahajte další nižší dávkou, jakmile je iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Pokud byla léčba přípravkem Mimpara zastavena po dobu delší než 14 dní, léčbu znovu zahajte doporučenou počáteční dávkou.

Úprava dávky na základě hladin vápníku v séru

Sérový vápník má být měřen do 1 týdne po zahájení léčby nebo úpravě dávky přípravku Mimpara.

Jakmile je stanovena udržovací dávka, doporučuje se týdenní měření sérového vápníku. Hodnoty vápníku v séru u pediatrických pacientů mají být udržovány v normálním rozmezí. Pokud se hladina kalcia v séru sníží pod normální rozmezí nebo se vyskytnou příznaky hypokalcemie, je třeba učinit vhodné kroky pro úpravu dávky, jak je uvedeno v tabulce 2 níže:

Tabulka 2: Úprava dávky u pediatrických pacientů ve věku ≥ 3 až < 18 let

Korigovaná sérová hodnota kalcia nebo klinické příznaky hypokalcemie	Doporučené dávkování
Korigovaná hladina kalcia v séru stejná nebo nižší než normální hodnota stanovená podle věku <u>nebo</u> pokud se objeví příznaky hypokalcemie bez ohledu na hladinu kalcia.	Zastavte léčbu přípravkem Mimpara.* Podejte doplňky kalcia, fosfátové vazače obsahující kalcium a/nebo steroly vitamínu D, jak je klinicky indikováno.
Celkový korigovaný sérový vápník je vyšší než spodní limit normální hodnoty stanovené dle věku, a Příznaky hypokalcemie se vyřešily.	Léčbu znovu zahajte další nižší dávkou. Pokud byla léčba přípravkem Mimpara zastavena po dobu delší než 14 dní, znovu zahajte doporučenou počáteční dávkou. Pokud pacient před ukončením léčby dostával nejnižší dávku (1 mg/den), léčbu znovu zahajte stejnou dávkou (1 mg/den).

* Pokud byla léčba zastavena, má být korigovaný sérový vápník měřen během 5 až 7 dnů

Bezpečnost a účinnost přípravku Mimpara u dětí ve věku do 3 let pro léčbu sekundární hyperparatyreózy nebyla stanovena. Nejsou dostupné dostatečné údaje.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

Dospělí a starší pacienti (> 65 let)

Doporučovaná počáteční dávka přípravku Mimpara pro dospělé je 30 mg dvakrát denně. Dávka přípravku Mimpara má 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 má být vyšetřena během 1 týdne po zahájení léčby nebo změně dávky přípravku Mimpara. Po dosažení udržovací dávky má být sérové kalcium kontrolováno každé 2 až 3 měsíce. Při dávkování maximálních dávek přípravku Mimpara má být hladina kalcia v séru pravidelně kontrolována. Jestliže se nepodařilo udržet klinicky relevantní snížení sérového kalcia, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Mimpara (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Mimpara u dětí pro léčbu karcinomu příštítných tělísek a primární hyperparatyreózy nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se mají užívat celé a nemají se žvýkat, drtit nebo dělit.

Přípravek Mimpara se doporučuje užívat při jídle nebo krátce po jídle, neboť studie prokázaly zvýšenou biologickou dostupnost cinakalcetu, je-li užíván s jídlem (viz bod 5.2).

Mimpara je rovněž k dispozici jako granule pro pediatrické použití. Děti, které potřebují dávky nižší než 30 mg nebo které nejsou schopny polknout tablety, mají dostat přípravek Mimpara granule.

4.3 Kontraindikace

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

Hypokalcemie (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sérové kalcium

U dospělých a pediatrických pacientů léčených přípravkem Mimpara 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 přípravkem Mimpara nebo po úpravě dávky.

Dospělí

Léčba přípravkem Mimpara nesmí být zahájena u pacientů s hladinou kalcia v séru pod spodní hranicí normálního rozpětí (korigováno k albuminu).

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).

Pediatrická populace

Léčba sekundární HPT přípravkem Mimpara má být zahájena pouze u dětí od 3 let a starších s ESRD na udržovací dialyzační terapii, u kterých není sekundární HPT dostatečně kontrolována standardní léčbou, a s hodnotou sérového vápníku v horní hranici referenčního intervalu specifikovaného dle věku nebo nad ní.

Pečlivě sledujte hladiny vápníku v séru (viz bod 4.2) a dodržování léčby cinakalcetem pacientem. Pokud máte podezření, že není léčba dodržována, léčbu cinakalcetem nezahajujte nebo nezvyšujte dávku.

Před zahájením podávání cinakalcetu a během léčby zvažte rizika a přínos léčby a schopnost pacienta dodržovat doporučení pro sledování a řízení rizika hypokalcemie.

Informujte pediatrické pacienty a/nebo jejich pečovatele o příznacích hypokalcemie a o významu dodržování pokynů týkajících se monitorování sérového vápníku a dávkování a způsobu podání.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni

Cinakalcet není určen pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou dialyzováni. Klinické studie ukázaly, že u dospělých 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

Případy křečových stavů byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem Mimpara (viz bod 4.8). Prahový limit pro vznik křečí se snižuje se signifikantním poklesem hladiny sérového kalcia. Proto mají být hladiny sérového kalcia pečlivě monitorovány u pacientů léčených přípravkem Mimpara, obzvláště u pacientů s křečemi v anamnéze.

Hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání

Případy hypotenze a/nebo zhoršení srdečního selhání byly hlášeny u pacientů se zhoršenou srdeční funkcí, u kterých nemohl být zcela vyloučen kauzální vztah k cinakalcetu a které mohly být vyvolány snížením sérových hladin kalcia (viz bod 4.8).

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Mimpara opatrně podávejte pacientům, kteří dostávají další léky, o nichž je známo, že snižují hladiny sérového vápníku. Pečlivě sledujte hladinu vápníku v séru (viz bod 4.5).

Pacientům, kterým je podáván přípravek Mimpara, se nesmí podávat etelkalcetid. Souběžné podání může mít za následek závažnou hypokalcemii.

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 přípravkem Mimpara pod hranici cílových hodnot, je třeba dávku přípravku Mimpara 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 u dospělých dialyzovaných pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly hladiny volného testosteronu, stanovené po 6 měsících léčby, sníženy průměrně o 31,3 % u pacientů léčených přípravkem Mimpara a o 16,3 % u pacientů užívajících placebo. V otevřené následné studii nebylo během tříletého období u pacientů léčených přípravkem Mimpara zjištěno žádné další snížení koncentrace volného a celkového testosteronu. Klinický význam těchto poklesů sérového testosteronu není znám.

Porucha funkce jater

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 podávána s opatrností a léčba byla pod přísným lékařským dohledem (viz body 4.2 a 5.2).

Laktóza

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že snižují hladinu vápníku v séru

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují sérový vápník a přípravku Mimpara může vést ke zvýšenému riziku hypokalcemie (viz bod 4.4). Pacienti užívající přípravek Mimpara nesmějí dostávat etelkalcetid (viz bod 4.4).

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 přípravek Mimpara zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itrakonazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování přípravku Mimpara 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 cinakalcetu 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 cinakalcetu zvýšily 11násobně AUC 30 mg dextromethorfanu (primárně metabolizovaného působením CYP2D6) u disponovaných pacientů extenzivně metabolizujících cestou CYP2D6.

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

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

Midazolam: Současné podávání cinakalcetu (90 mg) a perorálního midazolamu (2 mg), který je substrátem CYP3A4 a CYP3A5, nezměnilo farmakokinetiku midazolamu. Tato data naznačují, že cinakalcet 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 cinakalcetu ženám během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, porod nebo postnatální vývoj. Studie na březích potkanů a králíků neprokázaly žádné známky toxicity na embryo/plod s výjimkou poklesu váhy plodu u potkanů při dávkách toxických pro samici (viz bod 5.3). Mímpara se má během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud případný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Závratě a záchvaty, které mohou mít zásadní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, byly hlášeny u pacientů užívajících přípravek Mímpara (viz bod 4.4).

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 Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Časté	Křeče [†] Závratě

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Četnost výskytu	Nežádoucí účinek
		Parestézie Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Neznámá*	Zhoršení srdečního selhání† Prodloužení QT intervalu a komorová arytmie sekundárně při hypokalcemii†
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Infekce horních cest dýchacích Dyspnoe Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zvracení
	Časté	Dyspepsie Průjem Bolest břicha Bolest nadbříšku Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie Svalové křeče Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
Vyšetření	Časté	Hypokalcemie† Hyperkalemie Snížené hladiny testosteronu†

†viz bod 4.4

*viz bod c

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku Mimpara 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 přípravku Mimpara 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) Pediatriká populace

Bezpečnost přípravku Mimpara pro léčbu sekundární HPT u dialyzovaných pediatrických pacientů s ESRD byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a jedné jednoramenné studii (viz bod 5.1). U všech pediatrických subjektů vystavených cinakalcetu v klinických studiích mělo celkem 19 subjektů (24,1 %; 64,5 pacientů na 100 pacientů-roků) alespoň jednu nežádoucí příhodu hypokalcemie. Fatální následek byl hlášen u pacienta v pediatrickém klinickém hodnocení se závažnou hypokalcemií (viz bod 4.4).

Přípravek Mimpara má být u pediatrických pacientů použit pouze tehdy, pokud potenciální přínos odůvodňuje potenciální riziko.

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 titrované až do dávky 300 mg jednou denně byly podávány dospělým pacientům, kteří podstoupili dialýzu, bez nežádoucích účinků. Denní dávka 3,9 mg/kg byla předepsána pediatrickému pacientovi, který podstoupil dialýzu v klinické studii s následnou mírnou bolestí žaludku, nauzeou a zvracením.

Předávkování přípravkem Mimpara 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, jiné antiparatyroidální látky. ATC kód: H05BX01.

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk přišitých tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Cinakalcet 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 cinakalcetu.

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

Sekundární hyperparatyreóza

Dospělí

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/ml (77,8 pmol/l) ve skupinách užívajících cinakalcet 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 cinakalcetem 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 cinakalcet ve srovnání s 4 %, 7 % a 6 % pacientů užívajících placebo. Snížení hladiny iPTH o ≥ 30 % bylo dosaženo přibližně u 60 % pacientů, kteří užívali

cinakalcet, 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. Cinakalcet 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 cinakalcet ve srovnání s kontrolní skupinou.

Klinické studie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a sekundární hyperparatyreózou ukazují, že cinakalcet snížil hladinu PTH v jejich případě 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 cinakalcet, jsou více ohroženi hypokalcemií, než cinakalcetem 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 Therapy to Lower CardioVascular Events) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie, která u 3883 dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou a chronickým onemocněním ledvin hodnotila, zda léčba cinakalcetem 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 v sekundární analýze HR pro primární složený cíl 0,88; 95% CI: 0,79; 0,97.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost cinakalcetu v léčbě sekundární hyperparatyreózy u dialyzovaných pediatrických pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích a v jedné jednoramenné studii.

Studie 1 byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se 43 pacienty ve věku 6 až < 18 let, kteří byli randomizováni k užívání cinakalcetu (n = 22) nebo placebo (n = 21). Ve studii byla 24týdenní perioda titrace dávky následovaná 6týdenní fází hodnotící účinnost (EAP) a 30týdenním nezáslepeným prodloužením. Průměrný věk při vstupu do studie byl 13 let (rozmezí 6 až 18 let). Většina pacientů (91 %) užívala při vstupu do studie steroly vitamínu D. Průměrné koncentrace iPTH (SD) při vstupu do studie byly 757,1 (440,1) pg/ml pro skupinu léčenou cinakalcetem a 795,8 (537,9) pg/ml pro skupinu s placebem. Průměrné koncentrace (SD) celkového korigovaného sérového kalcia při vstupu do studie byly 9,9 (0,5) mg/dl pro skupinu léčenou cinakalcetem a 9,9 (0,6) mg/dl pro skupinu s placebem. Průměrná maximální denní dávka cinakalcetu byla 1,0 mg/kg/den.

Procento pacientů, kteří dosáhli primárního cíle ($\geq 30\%$ snížení průměrné sérové hladiny iPTH od vstupu do studie v průběhu EAP; týdny 25 až 30) bylo 55 % ve skupině léčené cinakalcetem a 19,0 % ve skupině s placebem (p = 0,02). Průměrné hladiny sérového kalcia byly v průběhu EAP ve skupině léčené cinakalcetem v normálním rozmezí. Tato studie byla předčasně ukončena kvůli úmrtí se závažnou hypokalcemií ve skupině léčené cinakalcetem (viz bod 4.8).

Studie 2 byla otevřená studie s 55 pacienty ve věku 6 až < 18 let (průměr 13 let), kteří byli randomizováni k užívání cinakalcetu spolu se standardní léčbou (SOC, n = 27) nebo pouze k SOC (n = 28). Většina pacientů (75 %) užívala při vstupu do studie steroly vitamínu D. Průměrné koncentrace iPTH (SD) při vstupu do studie byly 946 (635) pg/ml pro skupinu léčenou cinakalcetem +

SOC a 1228 (732) pg/ml pro skupinu se SOC. Průměrné koncentrace (SD) celkového korigovaného sérového kalcia při vstupu do studie byly 9,8 (0,6) mg/dl ve skupině léčené cinakalcetem + SOC a 9,8 (0,6) mg/dl pro skupinu se SOC. 25 pacientů dostalo alespoň jednu dávku cinakalcetu a průměrná maximální denní dávka cinakalcetu byla 0,55 mg/kg/den. Studie nedosáhla primárního cíle ($\geq 30\%$ snížení průměrné plazmatické hladiny iPTH z výchozích hodnot v průběhu EAP; týdny 17 až 20). Snížení $\geq 30\%$ průměrné plazmatické hladiny iPTH z výchozích hodnot v průběhu EAP bylo dosaženo u 22 % pacientů ve skupině léčené cinakalcetem + SOC a u 32 % pacientů ve skupině se SOC.

Studie 3 byla 26týdenní, otevřená, jednoramenná bezpečnostní studie u pacientů ve věku 8 měsíců až < 6 let (průměrný věk 3 roky). Pacienti dostávají konkomitanti medikaci, která prodlužuje korigovaný QT interval, byli za studie vyřazeni. Průměrná suchá hmotnost při vstupu do studie byla 12 kg. Počáteční dávka cinakalcetu byla 0,20 mg/kg. Většina pacientů (89 %) užívala při vstupu do studie steroly vitamínu D.

Sedmnáct pacientů dostalo alespoň jednu dávku cinakalcetu a 11 pacientů dokončilo alespoň 12 týdnů léčby. Nikdo ve věku 2-5 let neměl korigované sérové kalcium < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). Koncentrace iPTH byly sníženy o $\geq 30\%$ ze vstupních hodnot u 71 % pacientů (12 ze 17) ve studii.

Karcinom příštítných tělísek a primární hyperparatyreóza

V jedné studii užívalo cinakalcet 46 dospělých 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. Primárním cílovým parametrem 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 (18) 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 dospělých 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 přípravku Mimpara 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 přípravku Mimpara 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 přípravkem Mimpara 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 funkce ledvin a u pacientů hemodialyzovaných nebo s peritoneální dialýzou je srovnatelný s profilem zdravých dobrovolníků.

Porucha funkce jater: Lehká porucha funkce jater zřejmě neovlivnila farmakokinetiku cinakalcetu. Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater byla průměrná AUC cinakalcetu přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Střední poločas cinakalcetu je prodloužen o 33 %, respektive 70 % u pacientů se středně těžkou, respektive těžkou poruchou funkce 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 poruchou funkce jater žádná další úprava dávky nutná (viz body 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.

Pediatrická populace: Farmakokinetika cinakalcetu byla zkoumána u dětských dialyzovaných pacientů s ESRD ve věku 3 až 17 let. Po jednorázových a opakovaných perorálních dávkách cinakalcetu jedenkrát denně byly plazmatické koncentrace cinakalcetu (hodnoty C_{max} a AUC po normalizaci dle dávky a hmotnosti) podobné jako u dospělých pacientů.

Byla provedena populační farmakokinetická analýza s cílem vyhodnotit účinky demografických charakteristik. Tato analýza neprokázala významný vliv věku, pohlaví, rasy, tělesného povrchu a tělesné hmotnosti na farmakokinetiku cinakalcetu.

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 cinakalcetu na tyto sekundární cíle nelze zcela vyloučit.

Ve studiích toxicity u mladých psů byly pozorovány třas jako následek snížení vápníku v séru, zvracení, snížení a zvýšení tělesné hmotnosti, snížený počet červených krvinek, mírné snížení parametrů kostní denzitometrie, reverzibilní rozšíření růstových destiček dlouhých kostí a histologické změny lymfatických uzlin (omezené na hrudní dutinu a připisované chronickému zvracení). Všechny tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici, na bázi AUC, odpovídající přibližně expozici pacientů maximální dávkou pro léčbu sekundární HPT.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Povidon
Krosopovidon

Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Karnaubský vosk

Potahová soustava Opadry II 32K11479 zelená: (monohdrát 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 krabičce.

Lahvička z HDPE (polyetylén o vysoké hustotě) s kouskem vaty a pojistným šroubovacím uzávěrem z polypropylenu s vložkou, vložená do krabičky. 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 – 30 mg krabička se 14 tabletami

EU/1/04/292/002 – 30 mg krabička s 28 tabletami

EU/1/04/292/003 – 30 mg krabička s 84 tabletami

EU/1/04/292/004 – 30 mg lahvička s 30 tabletami

EU/1/04/292/005 – 60 mg krabička se 14 tabletami

EU/1/04/292/006 – 60 mg krabička se 28 tabletami
EU/1/04/292/007 – 60 mg krabička se 84 tabletami
EU/1/04/292/008 – 60 mg lahvička s 30 tabletami
EU/1/04/292/009 – 90 mg krabička se 14 tabletami
EU/1/04/292/010 – 90 mg krabička se 28 tabletami
EU/1/04/292/011 – 90 mg krabička se 84 tabletami
EU/1/04/292/012 – 90 mg 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

srpen 2017

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