

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 30 mg tabletki powlekane  
Mimpara 60 mg tabletki powlekane  
Mimpara 90 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### Mimpara 30 mg tabletki powlekane

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

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Każda tabletka zawiera 2,74 mg laktozy.

### Mimpara 60 mg tabletki powlekane

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

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Każda tabletka zawiera 5,47 mg laktozy.

### Mimpara 90 mg tabletki powlekane

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

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Każda tabletka zawiera 8,21 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletki).

### Mimpara 30 mg tabletki powlekane

Jasnozielona, owalna (w przybliżeniu o długości 9,7 mm i szerokości 6,0 mm), tabletka powlekana z napisem „AMG” z jednej strony oraz „30” z drugiej.

### Mimpara 60 mg tabletki powlekane

Jasnozielona, owalna (w przybliżeniu o długości 12,2 mm i szerokości 7,6 mm), tabletka powlekana z napisem „AMG” z jednej strony oraz „60” z drugiej.

### Mimpara 90 mg tabletki powlekane

Jasnozielona, owalna (w przybliżeniu o długości 13,9 mm i szerokości 8,7 mm), tabletka powlekana z napisem „AMG” z jednej strony oraz „90” z drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Wtórna nadczynność przytarczyc

##### *Dorośli*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci w wieku 3 lat i starszych ze schyłkową chorobą nerek (ESRD) leczonych długotrwale dializą, u których wtórna nadczynność przytarczyc nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową (patrz punkt 4.4).

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

#### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc u dorosłych

Zmniejszanie hiperkalcemii u dorosłych pacjentów:

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Wtórna nadczynność przytarczyc

##### *Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)*

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

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

##### *Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy*

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy powinno być mierzone i monitorowane oraz powinno być równe lub większe od dolnej granicy zakresu normy przed podaniem pierwszej dawki produktu Mimpara (patrz punkt 4.4). Zakres normy stężenia wapnia zależy od metod stosowanych przez lokalne laboratorium.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki produktu Mimpara. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. W

przypadku, gdy skorygowane stężenie wapnia w surowicy spadnie poniżej 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i (lub) wystąpią objawy hipokalcemii zalecane jest następujące postępowanie:

| <b>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii</b>                                                                                 | <b>Zalecenia</b>                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub, gdy występują trwałe kliniczne objawy hipokalcemii                                                     | Na podstawie oceny klinicznej w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można podawać związki wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D i (lub) modyfikować stężenie wapnia w płynie dializacyjnym.                                 |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub, gdy występują trwałe kliniczne objawy hipokalcemii, pomimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy | Zmniejszyć lub wstrzymać dawkę produktu Mimpara.                                                                                                                                                                                                     |
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub, gdy utrzymują się trwałe objawy hipokalcemii, a dawki witaminy D nie można zwiększyć                                              | Wstrzymać podawanie produktu Mimpara do czasu, aż stężenie wapnia w surowicy osiągnie wartość 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i (lub) ustąpią objawy hipokalcemii.<br>Ponowne leczenie należy rozpocząć stosując kolejną, najmniejszą dawkę produktu Mimpara. |

#### *Dzieci i młodzież*

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy powinno być w górnej granicy zakresu zależnego od wieku lub powyżej przed podaniem pierwszej dawki produktu Mimpara oraz powinno być dokładnie monitorowane (patrz punkt 4.4). Zakres normy stężenia wapnia zależy od metod stosowanych przez lokalne laboratorium oraz od wieku dziecka/pacjenta.

Zalecana początkowa dawka dla dzieci w wieku  $\geq 3$  do  $< 18$  lat wynosi  $\leq 0,20$  mg/kg raz na dobę, na podstawie suchej masy ciała (patrz tabela 1).

W celu uzyskania pożądanego poziomu iPTH dawka może zostać zwiększona. Dawka powinna być zwiększana kolejno poprzez dostępne wielkości (patrz tabela 1) nie częściej niż raz na 4 tygodnie. Dawka może zostać zwiększona do dawki maksymalnej wynoszącej 2,5 mg/kg/dobę, nie przekraczając całkowitej dawki dobowej wynoszącej 180 mg.

**Tabela 1 Dobowa dawka produktu Mimpara u dzieci i młodzieży**

| <b>Sucha masa ciała pacjenta (kg)</b> | <b>Dawka początkowa (mg)</b> | <b>Dostępne wielkości kolejnych dawek (mg)</b> |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|
| 10 do $< 12,5$                        | 1                            | 1; 2,5; 5; 7,5; 10; i 15                       |
| $\geq 12,5$ do $< 25$                 | 2,5                          | 2,5; 5; 7,5; 10; 15; i 30                      |
| $\geq 25$ do $< 36$                   | 5                            | 5; 10; 15; 30; i 60                            |
| $\geq 36$ do $< 50$                   |                              | 5; 10; 15; 30; 60; i 90                        |
| $\geq 50$ do $< 75$                   | 10                           | 10; 15; 30; 60; 90; i 120                      |
| $\geq 75$                             | 15                           | 15; 30; 60; 90; 120; i 180                     |

#### *Dostosowanie dawki na podstawie poziomów PTH*

Poziomy PTH powinny być oceniane co najmniej 12 godzin po podaniu produktu Mimpara, wartość iPTH powinna być mierzona w okresie od 1. do 4. tygodnia po rozpoczęciu lub modyfikacji dawki produktu Mimpara.

Modyfikacja dawki na podstawie iPTH powinna wyglądać następująco:

- Jeżeli wartość iPTH wynosi  $< 150$  pg/ml (15,9 pmol/l) i  $\geq 100$  pg/ml (10,6 pmol/l), należy zmniejszyć dawkę produktu Mimpara do następnej niższej dawki.
- Jeżeli wartość iPTH wynosi  $< 100$  pg/ml (10,6 pmol/l), należy przerwać podawanie produktu Mimpara i, gdy iPTH wyniesie  $> 150$  pg/ml (15,9 pmol/l), i, należy rozpocząć ponowne

podawanie produktu Mimpara od następnej niższej dawki. Jeżeli leczenie produktem Mimpara zostało przerwane na okres dłuższy niż 14 dni, należy rozpocząć ponowne podawanie od zalecanej dawki początkowej.

#### *Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy*

Stężenie wapnia w surowicy powinno być mierzone w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia lub modyfikacji dawkowania produktu Mimpara.

Po ustaleniu dawki podtrzymującej zalecane jest cotygodniowe monitorowanie stężenia wapnia w surowicy. Stężenie wapnia w surowicy u dzieci i młodzieży powinno być utrzymywane w normalnym w zakresie normy. W przypadku zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy poniżej dolnej granicy normy lub w przypadku wystąpienia objawów hipokalcemii, należy zastosować odpowiednie kroki zmniejszające dostosowujące dawkę, patrz tabela 2 poniżej:

**Tabela 2 Modyfikacja dawki u dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 3$  do  $< 18$  lat**

| <b>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii</b>                                                                                                                   | <b>Zalecenia dotyczące dawkowania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest na lub poniżej dolnej granicy normy dla danego przedziału wiekowego <u>lub</u> wystąpią kliniczne objawy hipokalcemii niezależnie od stężenia wapnia. | Zakończyć leczenie produktem Mimpara.*<br><br>Podawać suplementy wapnia, związki wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D - zgodnie z klinicznymi wskazaniami.                                                                                                                                                                                                                                          |
| Skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest powyżej dolnej granicy normy dla danego przedziału wiekowego <u>oraz</u> kliniczne objawy hipokalcemii ustąpiły.                                      | Rozpocząć ponowne podawanie produktu Mimpara od następnej niższej dawki. Jeżeli leczenie produktem Mimpara zostało przerwane na okres dłuższy niż 14 dni, należy rozpocząć ponowne podawanie od zalecanej dawki początkowej.<br><br>Jeżeli przed przerwaniem leczenia pacjent otrzymywał najmniejszą możliwą dawkę (1 mg/dobę) należy rozpocząć ponowne podawanie produktu Mimpara od takiej samej dawki (1 mg/dobę). |

\*W przypadku zakończenia podawania dawki, skorygowane stężenie wapnia w surowicy należy zmierzyć w ciągu 5 - 7 dni

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Mimpara w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie zostały ustalone. Brak wystarczających danych.

#### Przejsięcie z etelkalcetydu na produkt Mimpara

Przejsięcie z etelkalcetydu na produkt Mimpara i odpowiedni okres eliminacji leku z ustroju nie zostały przebadane z udziałem pacjentów. U pacjentów, którzy przegrali przyjmowanie etelkalcetydu, nie należy rozpoczynać podawania produktu Mimpara co najmniej do momentu ukończenia trzech kolejnych sesji hemodializy, po których należy zmierzyć stężenie wapnia w surowicy. Przed rozpoczęciem podawania produktu Mimpara należy upewnić się, że stężenie wapnia w surowicy mieści się w prawidłowym zakresie (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

##### *Dorośli i osoby w podeszłym wieku ( $> 65$ lat)*

Zalecaną dawką początkową produktu Mimpara u dorosłych jest 30 mg dwa razy na dobę. Dawkę produktu Mimpara należy stopniowo zwiększać co 2 do 4 tygodni według następującego schematu: 30 mg dwa razy na dobę, 60 mg dwa razy na dobę, 90 mg dwa razy na dobę oraz 90 mg trzy lub cztery

razy na dobę, w zależności od potrzeb, w celu zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do górnej granicy normy lub poniżej górnej granicy. Dawka maksymalna stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 90 mg cztery razy na dobę.

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

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Mimpara w leczeniu raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc u dzieci nie zostało ustalone. Brak dostępnych danych.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej. Jednak pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie obserwować w czasie zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia produktem Mimpara (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy przyjmować w całości, nie rozgryzając, zgniatając ani nie dzieląc ich.

Zaleca się przyjmowanie produktu Mimpara w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z pokarmem zwiększa się (patrz punkt 5.2).

Produkt Mimpara jest dostępny także w postaci granulatu do stosowania u dzieci i młodzieży. Dzieci, które wymagają dawki mniejszej od 30 mg lub, które nie mogą połykać tabletek, powinny dostać produkt Mimpara w postaci granulatu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Hipokalcemia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Stężenie wapnia w surowicy

U pacjentów leczonych produktem Mimpara, dorosłych oraz w grupie dzieci i młodzieży, zgłaszano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem zdarzenia związane z hipokalcemią. Objawami hipokalcemii mogą być: parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, tężyczka i drgawki. Zmniejszenie stężenia wapnia może również wydłużać odstęp QT, co może powodować wtórne do hipokalcemii wystąpienie komorowego zaburzenia rytmu serca. Zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowego zaburzenia rytmu serca u pacjentów leczonych cynakalcetem (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka powodującymi wydłużenie odstępu QT, np. u pacjentów ze stwierdzonym wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT.

Ze względu na fakt, że cynakalcet obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). W ciągu 1 tygodnia od

rozpoczęcia stosowania produktu Mimpara lub zmianie jego dawki należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy.

#### *Dorośli*

Leczenia produktem Mimpara nie powinno się rozpoczynać u pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy (z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami) poniżej dolnej granicy normy.

U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano produkt Mimpara, około 30% pacjentów miało przynajmniej raz wartość stężenia wapnia w surowicy poniżej 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *Dzieci i młodzież*

Leczenie produktem Mimpara należy rozpocząć w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci w wieku  $\geq 3$  lat ze schyłkową chorobą nerek (ESRD), leczonych długotrwale dializą tylko w przypadku, gdy choroba nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową, a skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest w górnej granicy zakresu zależnego od wieku lub powyżej.

Podczas leczenia cynakalcetem skorygowane stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.2), a także przestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjentów powinny być dokładnie monitorowane. Nie należy rozpoczynać leczenia cynakalcetem w razie podejrzenia, że pacjent nie przestrzega zaleceń lekarza.

Przed rozpoczęciem leczenia cynakalcetem oraz w trakcie leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko leczenia oraz zdolność pacjenta do zastosowania się do zaleceń monitorowania i zarządzania ryzykiem hipokalcemii.

Należy poinformować dzieci i młodzież i (lub) ich opiekunów o objawach hipokalcemii oraz o ważności przestrzegania zaleceń dotyczących monitorowania stężenia wapnia w surowicy, dawkowania i sposobu podawania.

#### *Niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek*

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

#### Drgawki

Przypadki wystąpienia drgawek były zgłaszane u pacjentów leczonych produktem Mimpara (patrz punkt 4.8). Próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Skorygowane stężenie wapnia w surowicy należy dokładnie monitorować u pacjentów leczonych produktem Mimpara, szczególnie u pacjentów, u których poprzednio występowały drgawki.

#### Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca

U pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego zgłaszano przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca, w których związek ze stosowaniem cynakalcetu nie mógł być całkowicie wykluczony. Przypadki te mogły być spowodowane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.8).

#### Podawanie z innymi lekami

Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Mimpara pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze obniżające stężenie wapnia w surowicy. Należy dokładnie monitorować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjentom przyjmującym produkt Mimpara nie należy podawać etelkalcetydu. Jednoczesne stosowanie może doprowadzić do ciężkiej hipokalcemii.

### Ogólne

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

### Stężenie testosteronu

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

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Laktoza

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Produkty lecznicze obniżające stężenie wapnia w surowicy

Jednoczesne podawanie produktu Mimpara z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie wapnia w surowicy może doprowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia hipokalcemii (patrz punkt 4.4). Pacjentom przyjmującym produkt Mimpara nie powinno się podawać etelkalcetydu (patrz punkt 4.4).

### Wpływ innych produktów leczniczych na cynakalcet

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

Dane *in vitro* wskazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. Palenie tytoniu wywołuje indukcję CYP1A2; w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% większy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Nie wiadomo jak na stężenie cynakalcetu w osoczu wpływają inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, ciprofloksacyna). Dostosowanie dawki może być konieczne, jeżeli pacjent zacznie palić lub zaprzestanie palenia tytoniu, albo jeżeli jednocześnie zostanie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

#### *Węglan wapnia*

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

#### *Sewelamer*

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

#### *Pantoprazol*

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

### Wpływ cynakalcetu na inne produkty lecznicze

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

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

*Dekstrometorfan:* Wielokrotne podawanie dawki 50 mg cynakalcetu powodowało 11-krotne zwiększenie AUC dekstrometorfanu w dawce 30 mg (metabolizowanego głównie przez CYP2D6) u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

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

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

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

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

## Karmienie piersią

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

## Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Mimpara może mieć poważny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ u pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy były zgłaszane zawroty głowy i drgawki (patrz punkt 4.4).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

#### Wtórna nadczynność przytarczyc, rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

Na podstawie dostępnych danych dotyczących pacjentów otrzymujących cynakalcet w badaniach kontrolowanych placebo z jednym ramieniem leczenia, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty. Ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane oraz miały one charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami i wymiotami.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które co najmniej z pewnym prawdopodobieństwem można powiązać z leczeniem cynakalcetem, występujące w badaniach kontrolowanych placebo z jednym ramieniem leczenia zostały opisane poniżej na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego za pomocą następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ).

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie kontrolowanych badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych z rynku:

| <b>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</b> | <b>Częstość występowania</b> | <b>Działanie niepożądane</b>                                                                                                                |
|--------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego               | często*                      | reakcje nadwrażliwości                                                                                                                      |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania              | często                       | jadłowstręt<br>zmniejszony apetyt                                                                                                           |
| Zaburzenia układu nerwowego                      | często                       | drgawki <sup>†</sup><br>zawroty głowy<br>parestezje<br>ból głowy                                                                            |
| Zaburzenia serca                                 | częstość nieznana*           | nasilenie niewydolności serca <sup>†</sup><br>wydłużenie odstępu QT<br>i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii <sup>†</sup> |
| Zaburzenia naczyniowe                            | często                       | niedociśnienie                                                                                                                              |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA                      | Częstość występowania | Działanie niepożądane                                                                        |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | często                | zakażenie górnych dróg oddechowych<br>duszność<br>kaszel                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | bardzo często         | nudności<br>wymioty                                                                          |
|                                                                | często                | niestrawność<br>biegunka<br>ból brzucha<br>ból w górnej części brzucha<br>zaparcia           |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | często                | wysypka                                                                                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | często                | ból mięśni<br>skurcze mięśni<br>ból pleców                                                   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | często                | osłabienie                                                                                   |
| Badania diagnostyczne                                          | często                | hipokalcemia <sup>†</sup><br>hiperkalcemia<br>zmniejszone stężenie testosteronu <sup>†</sup> |

<sup>†</sup>patrz punkt 4.4

\*patrz punkt „Omówienie wybranych działań niepożądanych”

#### Omówienie wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcje nadwrażliwości*

W trakcie stosowania produktu Mimpara po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę. Częstości występowania reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki, nie można określić na podstawie dostępnych danych.

##### *Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca*

W trakcie nadzorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu go do obrotu, u pacjentów z zaburzeniami czynności serca leczonych cynakalcetem zgłaszano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca. Częstości ich występowania nie można określić na podstawie dostępnych danych.

##### *Wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii*

W trakcie stosowania produktu Mimpara po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano działania niepożądane w postaci wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca w wyniku hipokalcemii, których częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Mimpara w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek (ESRD) leczonych długotrwale dializą było oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych oraz jednym badaniu jednoramiennym (patrz punkt 5.1). Wśród wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących cynakalcet w badaniach klinicznych u 19 pacjentów (24,1%; 64,5 na 100 pacjento-lat) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w postaci hipokalcemii. W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zgłoszono zgon uczestniczącego w nim pacjenta z powodu ciężkiej hipokalcemii (patrz punkt 4.4).

Produkt Mimpara powinien być stosowany u dzieci i młodzieży tylko, jeżeli oczekiwana korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Podawanie dializowanym dorosłym pacjentom dawek do 300 mg raz na dobę nie wywołało niepożądanych skutków. W badaniu klinicznym dobową dawkę w wysokości 3,9 mg/kg została przepisana pacjentowi pediatricznemu, leczonemu długotrwale dializą i wywołało to łagodny ból brzucha, nudności i wymioty.

Przedawkowanie produktu Mimpara może prowadzić do hipokalcemii. W przypadku przedawkowania pacjentów należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na fakt, że cynakalcet w znacznym stopniu wiąże się z białkami, hemodializa nie jest skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na równowagę wapniową, Inne leki przeciwprztyarczycowe. Kod ATC: H05BX01.

#### Mechanizm działania

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

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

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

#### Wtórna nadczynność prztyarczyc

##### *Dorośli*

Przeprowadzone zostały trzy 6-miesięczne, kontrolowane placebo badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i z niewyrównaną wtórną HPT (n = 1136). Parametry demograficzne i początkowe były reprezentatywne dla populacji pacjentów dializowanych z wtórną HPT. Średnie początkowe stężenia iPTH w 3 badaniach wynosiły odpowiednio 733 i 683 pg/ml (77,8 i 72,4 pmol/l) w grupie leczonej cynakalcetem i w grupie otrzymującej placebo. 66% pacjentów otrzymywało witaminę D przed przystąpieniem do badania, zaś > 90% otrzymywało preparaty wiążące fosforany. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo i standardową opiekę, w grupie leczonej cynakalcetem zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia iPTH, iloczynu Ca x P oraz stężeń wapnia i fosforu. Wyniki te były zgodne we wszystkich 3 badaniach. W każdym badaniu pierwszorzędowy punkt

końcowy (liczba pacjentów z  $iPTH \leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l)) został osiągnięty przez 41%, 46% i 35% pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z 4%, 7% i 6% pacjentów otrzymujących placebo. Około 60% pacjentów leczonych cynakalcetem osiągnęło  $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia  $iPTH$ , a działanie to było jednakowe dla całego spektrum początkowych stężeń  $iPTH$ . Średnie zmniejszenie stężenia w surowicy Ca x P, wapnia i fosforu wynosiło odpowiednio 14%, 7% i 8%.

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

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

Dane uzyskane z badań klinicznych u niedializowanych pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek, u których wystąpiła wtórna nadczynność przytarczyc, wskazują na to, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i wtórną nadczynnością przytarczyc, leczonych dializami. U pacjentów z niewydolnością nerek niewymagających jeszcze dializoterapii nie określono jednak skuteczności, bezpieczeństwa, optymalnych dawek ani też punktów docelowych leczenia. Dotychczasowe badania wykazują, że niedializowani pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek leczeni cynakalcetem narażeni są na większe ryzyko hipokalcemii niż dializowani pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni cynakalcetem. Może być to spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Badanie EVOLVE (ang. EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) było randomizowanym badaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym cynakalcet porównywano z placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu z każdej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u 3883 pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i przewlekłą chorobą nerek poddawanych dializie. W badaniu tym nie osiągnięto głównego celu, tj. nie wykazano zmniejszenia ryzyka zgonu z każdej przyczyny i występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej, niewydolności serca lub obwodowego zdarzenia naczyniowego (HR 0,93; 95% CI: 0,85; 1,02;  $p = 0,112$ ). Po uwzględnieniu początkowej charakterystyki pacjentów w analizie wtórnej, HR dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego wyniósł 0,88 (95% CI: 0,79; 0,97).

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek (ESRD), leczonych długotrwale dializą było oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych oraz jednym badaniu jednoramiennym.

Badanie 1. było badaniem podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, w którym 43 pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat po randomizacji otrzymywało cynakalcet ( $n = 22$ ) lub placebo ( $n = 21$ ). Badanie składało się z 24-tygodniowego okresu podawania dostosowywania dawki, po którym następowała 6-tygodniowa faza oceny skuteczności (EAP, ang. efficacy assessment phase) i 30-tygodniowe otwarte przedłużenie badania. Średnia wieku na początku badania wynosiła 13 lat (przedział od 6 do < 18 lat). Większość pacjentów (91%) otrzymywała steroły witaminy D na początku badania. Średnia wartość (SD) stężenia  $iPTH$  na początku badania wynosiła 757,1 (440,1) pg/ml w grupie otrzymującej cynakalcet i 795,8 (537,9) pg/ml w grupie otrzymującej placebo. Średnia wartość (SD) skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na początku wynosiła 9,9 (0,5) mg/dl w grupie otrzymującej cynakalcet i 9,9 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej placebo. Średnia wartość maksymalnej dawki dobowej wynosiła 1,0 mg/kg/dobę.

Odsetek pacjentów, u których został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy ( $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP, tygodnie 25. do 30.) wyniósł 5,5% 55% w grupie otrzymującej cynakalcet i 19,0% w grupie otrzymującej placebo ( $p = 0,02$ ). W grupie otrzymującej cynakalcet średnie stężenia wapnia w surowicy podczas EAP były w granicach normy. To badanie zostało zakończone przedwcześnie ze względu na wystąpienie zgonu z powodu ciężkiej hipokalcemii w grupie otrzymującej cynakalcet (patrz punkt 4.8).

Badanie 2. było badaniem otwartym, w którym 55 pacjentów w wieku od 6 do  $< 18$  lat (średnia wieku wynosiła 13 lat) po randomizacji otrzymywało cynakalcet jako dodatek do standardowej opieki terapii ( $n = 27$ ) lub tylko standardową opiekę terapię ( $n = 28$ ). Większość pacjentów (75%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania. Średnia wartość (SD) stężenia iPTH na początku badania wynosiła 946 (635) pg/ml w grupie otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej opieki terapii i 1228 (732) pg/ml w grupie otrzymującej tylko standardową opiekę terapię. Średnia wartość (SD) skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na początku wynosiła 9,8 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej opieki terapii i 9,8 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej tylko standardową opiekę terapię. 25 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę cynakalcetu i średnia wartość maksymalnej dawki dobowej wyniosła 0,55 mg/kg/dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty ( $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP, tygodnie 17 do 20.). 22% pacjentów z grupy otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej opieki terapii i 32% pacjentów z grupy otrzymującej tylko standardową terapię osiągnęło  $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP.

Badanie 3. było 26-tygodniowym jednoramiennym otwartym badaniem bezpieczeństwa, prowadzonym w grupie pacjentów w wieku od 8 miesięcy do  $< 6$  lat (średnia wieku wynosiła 3 lata). Pacjenci otrzymujący towarzyszące produkty lecznicze wydłużające poprawiony skorygowany odstęp QT zostali wyłączeni z badania. Średnia wartość suchej masy ciała na początku badania wynosiła 12 kg. Początkowa dawka cynakalcetu wynosiła 0,20 mg/kg. Większość pacjentów (89%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania.

17 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę cynakalcetu, a 11 pacjentów ukończyło co najmniej 12 tygodni leczenia. Żaden z pacjentów należących do przedziału wiekowego 2-5 lat nie miał wartości skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na poziomie  $< 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l).  $\geq$  Powyżej 30% zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości osiągnęło 71% (12 z 17) pacjentów uczestniczących w badaniu.

#### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

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

W innym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni wzięło udział 67 dorosłych pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których na podstawie skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy  $> 11,3$  mg/dl (2,82 mmol/l) ale  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l) zostały spełnione kryteria do wykonania paratyreoidektomii, ale którzy nie byli w stanie poddać się zabiegowi usunięcia przytarczyc. Cynakalcet podawany był w początkowej dawce 30 mg dwa razy na

dobę i stopniowo zwiększanej, aby utrzymać skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie. Obniżenie średniego skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) i  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) względem początkowego średniego skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy osiągnął zdecydowanie większy odsetek pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 75,8% vs 0% i 84,8% vs 5,9%).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

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

### Dystrybucja

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

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

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nielineowość

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

## Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

*Pacjenci w podeszłym wieku:* W farmakokinetyce cynakalcetu nie występują żadne klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem.

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

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

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

*Dzieci i młodzież:* Farmakokinetyka cynakalcetu została zbadana u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie w wieku od 3 do 17 lat. Po podaniu raz na dobę pojedynczej i wielokrotnej doustnej dawki cynakalcetu, stężenie cynakalcetu w osoczu (wartości  $C_{\max}$  i AUC po normalizacji dawki i masy ciała) było podobne do stężenia zaobserwowanego u dorosłych pacjentów.

W celu określenia wpływu charakterystyk demograficznych została wykonana populacyjna analiza farmakokinetyczna. Analiza ta wykazała brak znaczącego wpływu wieku, płci, rasy, powierzchni ciała oraz masy ciała na farmakokinetykę cynakalcetu.

*Palenie tytoniu:* Klirens cynakalcetu u palaczy jest większy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent zaprzestanie palenia tytoniu lub zacznie palić, stężenie cynakalcetu w osoczu może się zmienić i może okazać się konieczne dostosowanie dawki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

U ciężarnych szczurów wystąpił nieznaczny spadek masy ciała oraz spożycia pokarmu po podaniu największej dawki. Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów w przypadku

stosowania dawek powodujących u matek wystąpienie ciężkiej hipokalcemii. Wykazano, że cynakalcet przenika przez łożysko u królików.

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

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

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na młodych psach zaobserwowano: drżenie wywołane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy, wymioty, zmniejszenie masy ciała i przyrost masy ciała, zmniejszenie masy czerwonych krwinek, nieznaczne zmniejszenie parametrów densytometrycznych kości, odwracalne rozszerzenie płytek wzrostu kości długich i histologiczne zmiany węzłów chłonnych (zmiany ograniczone do klatki piersiowej, przypisywane przewlekłym wymiotom). Wszystkie powyższe działania zostały zaobserwowane przy ekspozycji ogólnoustrojowej, na podstawie AUC. Ekspozycja ta jest w przybliżeniu równoważna z ekspozycją pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę podczas leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

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

#### Otoczka tabletki

Wosk Carnauba  
Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Dwutlenek tytanu (E171)  
Triocetan glicerolu  
FD&C niebieski (E132)  
Żółty tlenek żelaza (E172)  
Makrogol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Aclar/PVC/PVAc/aluminium zawierający 14 tabletek. Opakowania z 14 tabletkami (1 blister), 28 tabletkami (2 blistry) i 84 tabletkami (6 blistrów) w pudełku tekturowym.

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/001 – 30 mg pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek  
EU/1/04/292/002 – 30 mg pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek  
EU/1/04/292/003 – 30 mg pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki  
EU/1/04/292/004 – 30 mg butelka zawierająca 30 tabletek  
EU/1/04/292/005 – 60 mg pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek  
EU/1/04/292/006 – 60 mg pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek  
EU/1/04/292/007 – 60 mg pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki  
EU/1/04/292/008 – 60 mg butelka zawierająca 30 tabletek  
EU/1/04/292/009 – 90 mg pudełko tekturowe zawierające 14 tabletek  
EU/1/04/292/010 – 90 mg pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek  
EU/1/04/292/011 – 90 mg pudełko tekturowe zawierające 84 tabletki  
EU/1/04/292/012 – 90 mg butelka zawierająca 30 tabletek

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2004  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mimpara 1 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
Mimpara 2,5 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
Mimpara 5 mg granulat w otwieranych kapsułkach

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Mimpara 1 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
Każda kapsułka zawiera 1 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

Mimpara 2,5 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
Każda kapsułka zawiera 2,5 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

Mimpara 5 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
Każda kapsułka zawiera 5 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat w kolorze białym lub białawym w otwieranych kapsułkach.

Mimpara 1 mg granulat w otwieranych kapsułkach

Kapsułka składa się z ciemno-zielonej części wierzchniej z napisem „AMG” i z białej nieprzezroczystej części spodniej z napisem „1 mg”.

Mimpara 2,5 mg granulat w otwieranych kapsułkach

Kapsułka składa się z ciemno-żółtej części wierzchniej z napisem „AMG” i z białej nieprzezroczystej części spodniej z napisem „2,5 mg”.

Mimpara 5 mg granulat w otwieranych kapsułkach

Kapsułka składa się z niebieskiej części wierzchniej z napisem „AMG” i z białej nieprzezroczystej części spodniej z napisem „5 mg”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Wtórna nadczynność przytarczyc

*Dorośli*

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

*Dzieci i młodzież*

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci w wieku 3 lat i starszych ze schyłkową chorobą nerek (ESRD), leczonych długotrwale dializą, u których wtórna nadczynność przytarczyc nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową (patrz punkt 4.4).

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

#### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc u dorosłych

Zmniejszanie hiperkalcemii u dorosłych pacjentów:

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### Wtórna nadczynność przytarczyc

*Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)*

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

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

*Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy*

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy powinno być mierzone i monitorowane oraz powinno być równe lub większe od dolnej granicy zakresu normy przed podaniem pierwszej dawki produktu Mimpara (patrz punkt 4.4). Zakres normy stężenia wapnia zależy od metod stosowanych przez lokalne laboratorium.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki produktu Mimpara. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. W przypadku, gdy skorygowane stężenie wapnia w surowicy spadnie poniżej 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i (lub) wystąpią objawy hipokalcemii zalecane jest następujące postępowanie:

| <b>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii</b>                                                                                 | <b>Zalecenia</b>                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub, gdy występują kliniczne objawy hipokalcemii                                                            | Na podstawie oceny klinicznej w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy można podawać związki wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D i (lub) modyfikować stężenie wapnia w płynie dializacyjnym. |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) lub, gdy występują trwałe kliniczne objawy hipokalcemii, pomimo prób zwiększenia stężenia wapnia w surowicy | Zmniejszyć lub wstrzymać dawkę produktu Mimpara.                                                                                                                                                                     |

| <b>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii</b>                                         | <b>Zalecenia</b>                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\leq 7,5$ mg/dl (1,9 mmol/l) lub, gdy utrzymują się trwałe objawy hipokalcemii, a dawki witaminy D nie można zwiększyć | Wstrzymać podawanie produktu Mimpara do czasu, aż stężenie wapnia w surowicy osiągnie wartość 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i (lub) ustąpią objawy hipokalcemii.<br>Ponowne leczenie należy rozpocząć stosując kolejną, najmniejszą dawkę produktu Mimpara. |

#### *Dzieci i młodzież*

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy powinno być w górnej granicy zakresu zależnego od wieku lub powyżej przed podaniem pierwszej dawki produktu Mimpara oraz powinno być dokładnie monitorowane (patrz punkt 4.4). Zakres normy stężenia wapnia zależy od metod stosowanych przez lokalne laboratorium oraz od wieku dziecka/pacjenta.

Zalecana początkowa dawka dla dzieci w wieku  $\geq 3$  do  $< 18$  lat wynosi  $\leq 0,20$  mg/kg raz na dobę, na podstawie suchej masy ciała (patrz tabela 1).

W celu uzyskania pożądanego poziomu iPTH dawka może zostać zwiększona. Dawka powinna być zwiększana kolejno poprzez dostępne wielkości (patrz tabela 1) nie częściej niż raz na 4 tygodnie. Dawka może zostać zwiększona do dawki maksymalnej wynoszącej 2,5 mg/kg/dobę, nie przekraczając całkowitej dawki dobowej wynoszącej 180 mg.

**Tabela 1 Dobowa dawka produktu Mimpara u dzieci i młodzieży**

| <b>Sucha masa ciała pacjenta (kg)</b> | <b>Dawka początkowa (mg)</b> | <b>Dostępne wielkości kolejnych dawek (mg)</b> |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|
| 10 do $< 12,5$                        | 1                            | 1; 2,5; 5; 7,5; 10; i 15                       |
| $\geq 12,5$ do $< 25$                 | 2,5                          | 2,5; 5; 7,5; 10; 15; i 30                      |
| $\geq 25$ do $< 36$                   | 5                            | 5; 10; 15; 30; i 60                            |
| $\geq 36$ do $< 50$                   |                              | 5; 10; 15; 30; 60; i 90                        |
| $\geq 50$ do $< 75$                   | 10                           | 10; 15; 30; 60; 90; i 120                      |
| $\geq 75$                             | 15                           | 15; 30; 60; 90; 120; i 180                     |

#### *Dostosowanie dawki na podstawie poziomów PTH*

Poziomy PTH powinny być oceniane co najmniej 12 godzin po podaniu produktu Mimpara, wartość iPTH powinna być mierzona w okresie od 1. do 4. tygodnia po rozpoczęciu lub modyfikacji dawkowania produktu Mimpara.

Modyfikacja dawki na podstawie iPTH powinna wyglądać następująco:

- Jeżeli wartość iPTH wynosi  $< 150$  pg/ml (15,9 pmol/l) i  $\geq 100$  pg/ml (10,6 pmol/l), należy obniżyć dawkę produktu Mimpara do następnej niższej dawki.
- Jeżeli wartość iPTH wynosi  $< 100$  pg/ml (10,6 pmol/l), należy przerwać podawanie produktu Mimpara i, gdy iPTH wyniesie  $> 150$  pg/ml (15,9 pmol/l), i, rozpocząć ponowne podawanie produktu Mimpara od następnej niższej dawki. Jeżeli leczenie produktem Mimpara zostało przerwane na okres dłuższy niż 14 dni, należy rozpocząć ponowne podawanie od zalecanej dawki początkowej.

#### *Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy*

Stężenie wapnia w surowicy powinno być mierzone w ciągu 1 tygodnia od po rozpoczęcia lub modyfikacji dawkowania produktu Mimpara.

Po ustaleniu dawki podtrzymującej zalecane jest cotygodniowe monitorowanie stężenia wapnia w surowicy. Stężenie wapnia w surowicy u dzieci i młodzieży powinno być utrzymywane w normalnym zakresie normy. W przypadku zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy poniżej dolnej granicy normy

lub w przypadku wystąpienia objawów hipokalcemii, należy zastosować odpowiedni kroki zmniejszające dostosowujące dawkę, patrz tabela 2 poniżej:

**Tabela 2 Modyfikacja dawki u dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 3$  lat do  $< 18$  lat**

| <b>Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub kliniczne objawy hipokalcemii</b>                                                                                                                  | <b>Zalecenia dotyczące dawkowania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest na lub poniżej dolnej granicy normy dla danego przedziału wiekowego <u>lub</u> wystąpią kliniczne objawy hipokalcemii niezależnie od stężenia wapnia | Zakończyć leczenie produktem Mimpara.*<br><br>Podawać suplementy wapnia, związki wiążące fosforany zawierające wapń, sterole witaminy D zgodnie z klinicznymi wskazaniami.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest powyżej dolnej granicy normy dla danego przedziału wiekowego <u>oraz</u> kliniczne objawy hipokalcemii ustąpiły.                                     | Rozpocząć ponowne podawanie produktu Mimpara od następnej niższej dawki. Jeżeli leczenie produktem Mimpara zostało przerwane na okres dłuższy od niż 14 dni, należy rozpocząć ponowne podawanie od zalecanej dawki początkowej.<br><br>Jeżeli przed przerwaniem leczenia pacjent otrzymywał najmniejszą możliwą dawkę (1 mg/dzień) należy rozpocząć ponowne podawanie produktu Mimpara od takiej samej dawki (1 mg/dzień). |

\*W przypadku zakończenia podawania dawki, skorygowane stężenie wapnia w surowicy należy zmierzyć w ciągu 5 - 7 dni

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Mimpara w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie zostały ustalone. Brak wystarczających danych.

#### Przejsście z etelkalcetydu na produkt Mimpara

Przejsście z etelkalcetydu na produkt Mimpara i odpowiedni okres eliminacji leku z ustroju nie zostały przebadane z udziałem pacjentów. U pacjentów, którzy przegrali przyjmowanie etelkalcetydu, nie należy rozpoczynać podawania produktu Mimpara co najmniej do momentu ukończenia trzech kolejnych sesji hemodializy, po których należy zmierzyć stężenie wapnia w surowicy. Przed rozpoczęciem podawania produktu Mimpara należy upewnić się, że stężenie wapnia w surowicy mieści się w prawidłowym zakresie (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

##### *Dorośli i osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)*

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

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

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Mimpara w leczeniu raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc u dzieci nie zostało ustalone. Brak dostępnych danych.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej. Jednak pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie obserwować w czasie zwiększania dawki oraz kontynuacji leczenia produktem Mimpara (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### Sposób podawania

Produkt Mimpara w postaci granulatu może być podawany doustnie lub za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomijnego.

**Nie należy** połykać kapsułek. Należy otworzyć kapsułkę, całość granulatu wysypać na pokarm lub płyn i podać. W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu **nie należy** łączyć kapsułek o różnych mocach (1 mg, 2,5 mg, 5 mg) w celu uzyskania odpowiedniej dawki.

Zaleca się przyjmowanie produktu Mimpara w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z pokarmem zwiększa się (patrz punkt 5.2).

### *Podanie doustne*

Kapsułki należy otwierać delikatnie ściskając i odkręcając kolorową część górną od białej części kapsułki. Przed otwarciem kapsułki należy najpierw delikatnie ją postukać, aby cała zawartość opadła na dno kapsułki (białą część). Podczas otwierania kapsułki należy trzymać ją pionowo nad niewielką ilością płynu lub pokarmu o miękkiej konsystencji.



Całość granulatu należy wysypać na niewielką ilość pokarmu o miękkiej konsystencji (np. musu jabłkowego lub jogurtu) lub płynu (np. soku jabłkowego lub mleka modyfikowanego dla dzieci z zaburzeniami nerek) i podać dziecku do połknięcia. W przypadku stosowania 1-3 kapsułek na dobę należy podać je z co najmniej 15 ml pokarmu; jeżeli podaje się 4-6 kapsułek na dobę, należy użyć co najmniej 30 ml pokarmu.

Pacjent powinien pić płyny po podaniu doustnym leku w celu upewnienia się, że całość mieszanki została połknięta.

Mieszanie granulatu z wodą do podania doustnego nie jest zalecane, ponieważ uzyskana mieszanka może mieć gorzki smak.

Granulat wymieszany z pokarmem o miękkiej konsystencji lub płynem należy podać natychmiast.

#### *Podanie za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomijnego*

- W przypadku pacjentów z założonym zgłębnikiem nosowo-żołądkowym lub gastrostomijnym granulat można podać z małą ilością (co najmniej 5 ml) wody przez rurkę wykonaną z PVC. Po mieszanice należy podać płyn w ilości odpowiedniej do przepłukania zastosowanego zgłębnika dojelitowego. Granulat nie jest kompatybilny z rurkami wykonanymi z poliuretanu i silikonu.

Produkt Mimpara jest również dostępny w postaci tabletek. Dzieci, które wymagają podania dawki 30 mg lub większej i, które są w stanie połykać tabletki, mogą otrzymać odpowiednią dawkę produktu Mimpara w tabletkach.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Hipokalcemia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Stężenie wapnia w surowicy

U pacjentów leczonych produktem Mimpara, dorosłych oraz w grupie dzieci i młodzieży, zgłaszano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem zdarzenia związane z hipokalcemią. Objawami hipokalcemii mogą być: parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, ciężka i drgawki. Zmniejszenie stężenia wapnia może również wydłużać odstęp QT, co może powodować wtórne do hipokalcemii wystąpienie komorowego zaburzenia rytmu serca. Zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowego zaburzenia rytmu serca u pacjentów leczonych cynakalcetem (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka powodującymi wydłużenie odstępu QT, np. u pacjentów ze stwierdzonym wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT.

Ze względu na fakt, że cynakalcet obniża stężenie wapnia w surowicy, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania hipokalcemii (patrz punkt 4.2). W ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania leku Mimpara lub zmianie jego dawki należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy.

#### *Dorośli*

Nie powinno się rozpoczynać leczenia produktem Mimpara u pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy (z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami) poniżej dolnej granicy normy. U dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym podawano produkt Mimpara, około 30% pacjentów miało przynajmniej raz wartość stężenia wapnia w surowicy poniżej 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *Dzieci i młodzież*

Leczenie produktem Mimpara należy rozpocząć w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci w wieku  $\geq 3$  lat ze schyłkową chorobą nerek (ESRD), leczonych długotrwale dializą tylko w przypadku, gdy choroba nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową, a skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest w górnej granicy zakresu zależnego od wieku lub powyżej.

Podczas leczenia cynakalcetem skorygowane stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.2), a także przestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjentów powinny być dokładnie monitorowane. Nie należy rozpoczynać leczenia cynakalcetem w przypadku podejrzenia braku przestrzegania zaleceń lekarza przez pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia cynakalcetem oraz w trakcie leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyka leczenia oraz zdolność pacjenta do zastosowania się do zaleceń monitorowania i zarządzania ryzykiem hipokalcemii.

Należy poinformować dzieci i młodzież i (lub) ich opiekunów o objawach hipokalcemii oraz o ważności przestrzegania zaleceń dotyczących monitorowania stężenia wapnia w surowicy, dawkowania i sposobu podawania.

#### *Niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek*

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

#### Drgawki

Przypadki wystąpienia drgawek były zgłaszane u pacjentów leczonych produktem Mimpara (patrz punkt 4.8). Próg wystąpienia drgawek jest obniżony ze względu na znaczne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Skorygowane stężenie wapnia w surowicy należy dokładnie monitorować u pacjentów leczonych produktem Mimpara, szczególnie u pacjentów, u których poprzednio występowały drgawki.

#### Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca

U pacjentów z zaburzeniami czynności mięśnia sercowego zgłaszano przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca, w których związek ze stosowaniem cynakalcetu nie mógł być całkowicie wykluczony. Przypadki te mogły być spowodowane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.8).

#### Podawanie z innymi lekami

Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Mimpara pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze obniżające stężenie wapnia w surowicy. Należy dokładnie monitorować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjentom przyjmującym produkt Mimpara nie należy podawać etelkalcetydu. Jednoczesne stosowanie może doprowadzić do ciężkiej hipokalcemii.

#### Ogólne

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

#### Stężenie testosteronu

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

## Zaburzenia czynności wątroby

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Produkty lecznicze obniżające stężenie wapnia w surowicy

Jednoczesne podawanie produktu Mimpara z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie wapnia w surowicy może doprowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia hipokalcemii (patrz punkt 4.4). Pacjentom przyjmującym produkt Mimpara nie należy podawać etelkalcetydu (patrz punkt 4.4).

### Wpływ innych produktów leczniczych na cynakalcet

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

Dane z badań *in vitro* wskazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. Palenie tytoniu wywołuje indukcję CYP1A2; w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% większy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Nie wiadomo jak na stężenie cynakalcetu w osoczu wpływają inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, ciprofloksacyna). Dostosowanie dawki może być konieczne, jeżeli pacjent zacznie palić lub zaprzestanie palenia tytoniu, albo jeżeli jednocześnie zostanie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

### *Węglan wapnia*

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

### *Sewelamer*

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

### *Pantoprazol*

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

### Wpływ cynakalcetu na inne produkty lecznicze

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

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

*Dekstrometorfan*: Wielokrotne podawanie dawki 50 mg cynakalcetu powodowało 11-krotne zwiększenie AUC dektrometorfanu w dawce 30 mg (metabolizowanego głównie przez CYP2D6) u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

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

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Mimpara może mieć poważny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ u pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy były zgłaszane zawroty głowy i drgawki (patrz punkt 4.4).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

##### *Wtórna nadczynność przytarczyc, rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc*

Na podstawie dostępnych danych dotyczących pacjentów otrzymujących cynakalcet w badaniach kontrolowanych placebo z jednym ramieniem leczenia, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty. Ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane oraz miały one

charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami i wymiotami.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które co najmniej z pewnym prawdopodobieństwem można powiązać z leczeniem cynakalcetem, występujące w badaniach kontrolowanych placebo z jednym ramieniem leczenia zostały opisane poniżej na podstawie wiarygodnej oceny związku przyczynowo-skutkowego za pomocą następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie kontrolowanych badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych z rynku:

| <b>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</b>               | <b>Częstość występowania</b> | <b>Działanie niepożądane</b>                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | często*                      | reakcje nadwrażliwości                                                                                                                      |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | często                       | jadłowstręt<br>zmniejszony apetyt                                                                                                           |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | często                       | drgawki <sup>†</sup><br>zawroty głowy<br>parestezje<br>ból głowy                                                                            |
| Zaburzenia serca                                               | częstość nieznana*           | nasilenie niewydolności serca <sup>†</sup><br>wydłużenie odstępu QT<br>i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii <sup>†</sup> |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | często                       | niedociśnienie                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | często                       | zakażenie górnych dróg oddechowych<br>duszność<br>kaszel                                                                                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | bardzo często                | nudności<br>wymioty                                                                                                                         |
|                                                                | często                       | niestrawność<br>biegunka<br>ból brzucha<br>ból w górnej części brzucha<br>zaparcia                                                          |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | często                       | wysypka                                                                                                                                     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | często                       | ból mięśni<br>skurcze mięśni<br>ból pleców                                                                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | często                       | osłabienie                                                                                                                                  |
| Badania diagnostyczne                                          | często                       | hipokalcemia <sup>†</sup><br>hiperkalcemia<br>zmniejszone stężenie testosteronu <sup>†</sup>                                                |

<sup>†</sup>patrz punkt 4.4

\*patrz punkt „Omówienie wybranych działań niepożądanych”

## Omówienie wybranych działań niepożądanych

### *Reakcje nadwrażliwości*

W trakcie stosowania produktu Mimpara po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę. Częstości występowania reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki, nie można określić na podstawie dostępnych danych.

### *Niedociśnienie i (lub) nasilenie niewydolności serca*

W trakcie nadzorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu go do obrotu, u pacjentów z zaburzeniami czynności serca leczonych cynalkacetem zgłaszano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca. Częstości ich występowania nie można określić na podstawie dostępnych danych.

### *Wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii*

W trakcie stosowania produktu Mimpara po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano działania niepożądane w postaci wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca w wyniku hipokalcemii, których częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych (patrz punkt 4.4).

## Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Mimpara w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek (ESRD), leczonych długotrwale dializą było oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych oraz jednym badaniu jednoramiennym (patrz punkt 5.1). Wśród wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących cynalkacet w badaniach klinicznych, u 19 pacjentów (24,1%; 64,5 na 100 pacjento-lat) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w postaci hipokalcemii. W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zgłoszono zgon uczestniczącego w nim pacjenta z powodu ciężkiej hipokalcemii (patrz punkt 4.4).

Produkt Mimpara powinien być stosowany u dzieci i młodzieży tylko, jeżeli oczekiwana korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Podawanie dializowanym dorosłym pacjentom dawek do 300 mg raz na dobę nie wywołało niepożądanych skutków. W badaniu klinicznym dobową dawkę w wysokości 3,9 mg/kg została przepisana pacjentowi pediatrycznemu, leczonemu długotrwale dializą i wywołało to łagodny ból brzucha, nudności i wymioty.

Przedawkowanie produktu Mimpara może prowadzić do hipokalcemii. W przypadku przedawkowania pacjentów należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na fakt, że cynalkacet w znacznym stopniu wiąże się z białkami, hemodializa nie jest skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na równowagę wapniową, Inne leki przeciwprztyarczycowe. Kod ATC: H05BX01.

#### Mechanizm działania

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

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

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

#### Wtórna nadczynność prztyarczyc

##### *Dorośli*

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

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

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

Dane uzyskane z badań klinicznych u niedializowanych pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek, u których wystąpiła wtórna nadczynność prztyarczyc, wskazują na to, że cynakalcet zmniejsza stężenie PTH w podobnym stopniu, jak u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i wtórną nadczynnością prztyarczyc, leczonych dializami. U pacjentów z niewydolnością nerek niewymagających jeszcze dializoterapii nie określono jednak skuteczności, bezpieczeństwa, optymalnych dawek ani też punktów docelowych leczenia. Dotychczasowe badania wykazują, że niedializowani pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek leczeni cynakalcetem narażeni są na większe

ryzyko hipokalcemii niż dializowani pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni cynakalcetem. Może być to spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Badanie EVOLVE (ang. EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) było randomizowanym badaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym cynakalcet porównywano z placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu z każdej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u 3883 pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i przewlekłą chorobą nerek poddawanych dializie. W badaniu tym nie osiągnięto głównego celu, tj. nie wykazano zmniejszenia ryzyka zgonu z każdej przyczyny i występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej, niewydolności serca lub obwodowego zdarzenia naczyniowego (HR 0,93; 95% CI: 0,85; 1,02;  $p = 0,112$ ). Po uwzględnieniu początkowej charakterystyki pacjentów w analizie wtórnej, HR dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego wyniósł 0,88 (95% CI: 0,79; 0,97).

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci i młodzieży ze schyłkową chorobą nerek (ESRD), leczonych długotrwale dializą było oceniane w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych oraz jednym badaniu jednoramiennym.

Badanie 1. było badaniem podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, w którym 43 pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat po randomizacji otrzymywało cynakalcet ( $n = 22$ ) lub placebo ( $n = 21$ ). Badanie składało się z 24-tygodniowego okresu podawania dostosowywania dawki, po którym następowała 6-tygodniowa faza oceny skuteczności (EAP, ang. efficacy assessment phase) i 30-tygodniowe otwarte przedłużenie badania. Średnia wieku na początku badania wynosiła 13 lat (przedział od 6 do < 18 lat). Większość pacjentów (91%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania. Średnia wartość (SD) stężenia iPTH na początku badania wynosiła 757,1 (440,1) pg/ml w grupie otrzymującej cynakalcet i 795,8 (537,9) pg/ml w grupie otrzymującej placebo. Średnia wartość (SD) skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na początku wynosiła 9,9 (0,5) mg/dl w grupie otrzymującej cynakalcet i 9,9 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej placebo. Średnia wartość maksymalnej dawki dobowej wynosiła 1,0 mg/kg/dobę.

Odsetek pacjentów, u których został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy ( $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP, tygodnie 25. do 30.) wyniósł 5,5% 55% w grupie otrzymującej cynakalcet i 19,0% w grupie otrzymującej placebo ( $p = 0,02$ ). W grupie otrzymującej cynakalcet średnie stężenia wapnia w surowicy podczas EAP były w granicach normy. To badanie zostało zakończone przedwcześnie ze względu na wystąpienie zgonu z powodu ciężkiej hipokalcemii w grupie otrzymującej cynakalcet (patrz punkt 4.8).

Badanie 2. było badaniem otwartym, w którym 55 pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat (średnia wieku wynosiła 13 lat) po randomizacji otrzymywało cynakalcet jako dodatek do standardowej opieki terapii ( $n = 27$ ) lub tylko standardową opiekę terapię ( $n = 28$ ). Większość pacjentów (75%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania. Średnia wartość (SD) stężenia iPTH na początku badania wynosiła 946 (635) pg/ml w grupie otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej opieki terapii i 1228 (732) pg/ml w grupie otrzymującej tylko standardową opiekę terapię. Średnia wartość (SD) skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na początku wynosiła 9,8 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej opieki terapii i 9,8 (0,6) mg/dl w grupie otrzymującej tylko standardową opiekę terapię. 25 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę cynakalcetu i średnia wartość maksymalnej dawki dobowej wyniosła 0,55 mg/kg/dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty ( $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP, tygodnie 17. do 20.). 22% pacjentów z grupy otrzymującej cynakalcet jako dodatek do standardowej opieki terapii i 32% pacjentów z grupy otrzymującej tylko standardową terapię osiągnęło  $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości podczas EAP.

Badanie 3. było 26-tygodniowym jednoramiennym otwartym badaniem bezpieczeństwa, prowadzonym w grupie pacjentów w wieku od 8 miesięcy do < 6 lat (średnia wieku wynosiła 3 lata). Pacjenci otrzymujący towarzyszące produkty lecznicze wydłużające poprawiony skorygowany odstęp QT zostali wyłączeni z badania. Średnia wartość suchej masy ciała na początku badania wynosiła 12 kg. Początkowa dawka cynakalcetu wynosiła 0,20 mg/kg. Większość pacjentów (89%) otrzymywała sterole witaminy D na początku badania.

17 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę cynakalcetu, a 11 pacjentów ukończyło co najmniej 12 tygodni leczenia. Żaden z pacjentów należących do przedziału wiekowego 2-5 lat nie miał wartości skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na poziomie < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l).  $\geq$  Powyżej 30% zmniejszenie stężenia iPTH od średniej początkowej wartości osiągnęło 71% (12 z 17) pacjentów uczestniczących w badaniu.

### Rak przytarczyc i pierwotna nadczynność przytarczyc

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

W innym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 28 tygodni wzięło udział 67 pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których na podstawie skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) ale  $\leq 12,5$  mg/dl (3,12 mmol/l) zostały spełnione kryteria do wykonania paratyreoidektomii, ale którzy nie byli w stanie poddać się zabiegowi usunięcia przytarczyc. Cynakalcet podawany był w początkowej dawce 30 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększanej, aby utrzymać skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy w prawidłowym zakresie. Obniżenie średniego skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) i  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) względem początkowego średniego skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy osiągnął zdecydowanie większy odsetek pacjentów leczonych cynakalcetem w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 75,8% vs 0% i 84,8% vs 5,9%).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

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

## Dystrybucja

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

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

## Metabolizm

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

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

## Eliminacja

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

## Liniowość lub nieliniowość

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

## Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

*Pacjenci w podeszłym wieku:* W farmakokinetyce cynakalcetu nie występują żadne klinicznie istotne różnice spowodowane wiekiem.

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

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

jest konieczna dodatkowa zmiana dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

*Dzieci i młodzież:* Farmakokinetyka cynakalcetu została zbadana u pacjentów z grupy pediatrycznej ze schyłkową chorobą nerek, poddawanych dializie, w wieku od 3 do 17 lat. Po podaniu raz na dobę pojedynczej i wielokrotnej doustnej dawki cynakalcetu, stężenie cynakalcetu w osoczu (wartości  $C_{max}$  i AUC po normalizacji dawki i masy ciała) było podobne do stężenia zaobserwowanego u dorosłych pacjentów.

W celu określenia wpływu charakterystyk demograficznych została wykonana populacyjna analiza farmakokinetyczna. Analiza ta wykazała brak znaczącego wpływu wieku, płci, rasy, powierzchni ciała oraz masy ciała na farmakokinetykę cynakalcetu.

*Palenie tytoniu:* Klirens cynakalcetu u palaczy jest większy niż u osób niepalących, najprawdopodobniej wskutek indukcji metabolizmu za pośrednictwem CYP1A2. Jeżeli pacjent zaprzestanie palenia tytoniu lub zacznie palić, stężenie cynakalcetu w osoczu może się zmienić i może okazać się konieczne dostosowanie dawki.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na młodych psach zaobserwowano: drżenie wywołane zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy, wymioty, zmniejszenie masy ciała i przyrost masy ciała, zmniejszenie masy czerwonych krwinek, nieznaczne zmniejszenie parametrów densytometrycznych kości, odwracalne rozszerzenie płytek wzrostu kości długich i histologiczne zmiany węzłów chłonnych (zmiany ograniczone do klatki piersiowej, przypisywane przewlekłym wymiotom). Wszystkie powyższe działania zostały zaobserwowane przy ekspozycji ogólnoustrojowej, na

podstawie AUC. Ekspozycja ta jest w przybliżeniu równoważna z ekspozycją pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę podczas leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Granulat

Skrobia kukurydziana żelatynizowana

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Krospowidon

Krzemionka, typ dentystyczny

#### Kapsułka

Tusz drukarski: tlenek żelaza czarny, szelak, glikol propylenowy

#### *Mimpara 1 mg granulat w otwieranych kapsułkach*

Żelatyna

Tlenek żelaza żółty (E172)

Indygotyna (E132)

Dwutlenek tytanu (E 171)

#### *Mimpara 2,5 mg granulat w otwieranych kapsułkach*

Żelatyna

Tlenek żelaza żółty (E172)

Dwutlenek tytanu (E171)

#### *Mimpara 5 mg granulat w otwieranych kapsułkach*

Żelatyna

Indygotyna (E132)

Dwutlenek tytanu (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Granulat znajduje się w otwieranych kapsułkach (patrz punkt 6.1).

Kapsułki znajdują się w butelce z HDPE z uszczelką indukcyjną oraz zabezpieczającą przed dostępem dzieci polipropylenową zakrętką, zapakowanej w pudełko tekturowe. Każda butelka zawiera 30 kapsułek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/013 – 1 mg otwierane kapsułki  
EU/1/04/292/014 – 2,5 mg otwierane kapsułki  
EU/1/04/292/015 – 5 mg otwierane kapsułki

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2004  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

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

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

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

Mimpara 30 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
84 tabletki

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

mimpara 30

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH****BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 30 mg tabletki  
cynakalcet

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

Mimpara 30 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Jedna butelka zawierająca 30 tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

mimpara 30

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

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

Mimpara 30 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

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

Mimpara 60 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
84 tabletki

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

mimpara 60

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH****BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 60 mg tabletki  
cynakalcet

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

Mimpara 60 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Jedna butelka zawierająca 30 tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

mimpara 60

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

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

Mimpara 60 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

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

Mimpara 90 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek  
28 tabletek  
84 tabletki

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

mimpara 90

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mimpara 90 mg tabletki  
cynakalcet

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

Mimpara 90 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Jedna butelka zawierająca 30 tabletek.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/012

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

mimpara 90

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

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

Mimpara 90 mg tabletki powlekane  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Laktoza jednowodna. Więcej informacji w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/012

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

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

Mimpara 1 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 1 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat w otwieranych kapsułkach  
30 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Nie połykać kapsułek. Otworzyć i wysypać do pokarmu. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/013

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

mimpara 1 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

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

Mimpara 1 mg granulat w w otwieranych kapsułkach  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 1 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat w otwieranych kapsułkach  
30 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Nie połykać kapsułek. Otworzyć i wysypać do pokarmu. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/013

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

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

Mimpara 2,5 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodorku).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat w otwieranych kapsułkach  
30 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Nie połykać kapsułek. Otworzyć i wysypać do pokarmu. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/014

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

mimpara 2,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

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

Mimpara 2,5 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodorku).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat w otwieranych kapsułkach  
30 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Nie połykać kapsułek. Otworzyć i wysypać do pokarmu. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/014

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

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

Mimpara 5 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 5 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat w otwieranych kapsułkach  
30 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Nie połykać kapsułek. Otworzyć i wysypać do pokarmu. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/015

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

mimpara 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

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

Mimpara 5 mg granulat w otwieranych kapsułkach  
cynakalcet

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 5 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat w otwieranych kapsułkach  
30 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Nie połykać kapsułek. Otworzyć i wysypać do pokarmu. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/04/292/015

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Mimpara 30 mg tabletki powlekane**  
**Mimpara 60 mg tabletki powlekane**  
**Mimpara 90 mg tabletki powlekane**  
cynakalcet

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

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

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

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

Lek Mimpara stosowany jest u dorosłych pacjentów:

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

Lek Mimpara stosowany jest u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do poniżej 18 lat:

- w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z ciężką chorobą nerek, którzy potrzebują dializ oczyszczających krew z produktów przemiany materii, u których nie jest możliwe kontrolowanie choroby za pomocą innego leczenia.

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

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mimpara

**Nie stosować leku Mimpara**, jeśli pacjent ma uczulenie na cynakalcet lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

**Nie stosować leku Mimpara**, jeśli u pacjenta występuje małe stężenie wapnia we krwi. Lekarz będzie uważnie obserwował stężenie wapnia we krwi.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

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

Lek Mimpara zmniejsza stężenie wapnia. U pacjentów leczonych lekiem Mimpara zgłaszano występowanie zdarzeń zagrażających życiu oraz zakończonych zgonem związanych z niskim stężeniem wapnia (hipokalcemią).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zmniejszonego stężenia wapnia: drgawki lub skurcze mięśni albo drętwienie lub mrowienie palców u rąk lub stóp, lub okolicy ust bądź napady drgawek, splątanie lub utrata świadomości podczas stosowania leku Mimpara.

Niskie stężenie wapnia może mieć wpływ na rytm serca. Należy zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi nietypowo szybkie bicie lub kołatanie serca, jeśli pojawią się zaburzenia rytmu serca lub, jeśli pacjent przyjmuje inne leki powodujące zaburzenia rytmu serca w trakcie stosowania leku Mimpara.

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.

W czasie stosowania leku Mimpara należy poinformować lekarza o:

- rozpoczęciu lub zaprzestaniu palenia tytoniu, gdyż może mieć to wpływ na działanie leku Mimpara.

### Dzieci i młodzież

Leku Mimpara nie wolno stosować u dzieci poniżej 18 lat z rakiem przytarczyc lub pierwotną nadczynnością przytarczyc.

Jeśli pacjent jest leczony na wtórną nadczynność przytarczyc, lekarz będzie uważnie obserwował stężenie wapnia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Mimpara. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy zmniejszenia stężenia wapnia opisane powyżej.

To ważne, aby pacjent przyjmował dawkę leku Mimpara zaleconą przez lekarza.

### Lek Mimpara a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, zwłaszcza o etelkalcetydzie lub innych lekach zmniejszających stężenie wapnia we krwi.

Nie należy przyjmować leku Mimpara razem z etelkalcetydem.

Należy poinformować lekarza, jeżeli przyjmuje się poniższe leki.

Na skuteczność działania leku Mimpara mogą wpływać:

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

Mimpara może wpływać na skuteczność działania:

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

### **Stosowanie leku Mimpara z jedzeniem i piciem**

Lek Mimpara należy przyjmować podczas lub niedługo po posiłku.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

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

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

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci przyjmujący lek Mimpara zgłaszali zawroty głowy i drgawki. Jeśli u pacjenta wystąpią te objawy nie powinien prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn.

### **Mimpara zawiera laktozę**

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

## **3. Jak stosować lek Mimpara**

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

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

Lek Mimpara jest również dostępny jako granulat w otwieranych kapsułkach. Dzieci, u których należy stosować dawki mniejsze niż 30 mg lub, które nie mogą połknąć tabletek, powinny stosować lek Mimpara w granulacie.

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

### *Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc*

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

Zwykle stosowana dawka początkowa leku Mimpara u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do poniżej 18 lat to nie więcej niż 0,20 mg/kg mc. na dobę.

*Leczenie raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc*

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

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Mimpara**

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

**Pominięcie przyjęcia leku Mimpara**

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

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

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

#### **4.     Możliwe działania niepożądane**

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

**Należy natychmiast powiadomić lekarza:**

- jeśli pacjent zacznie odczuwać drętwienie lub mrowienie okolicy ust, bóle lub skurcze mięśni, bądź drgawki. To mogą być objawy zmniejszonego stężenia wapnia (hipokalcemia).
- jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy, warg, ust, języka i gardła, który może powodować trudności w przełykaniu i oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy).

**Bardzo często: dotyczą więcej niż 1 na 10 osób:**

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

**Często: dotyczą mniej niż 1 na 10 osób**

- zawroty głowy
- uczucie drętwienia lub mrowienia (parestezje)
- utrata apetytu (jadłowstręt) lub zmniejszony apetyt
- bóle mięśni
- osłabienie
- wysypka
- obniżenie stężenia testosteronu
- wysokie stężenie potasu we krwi (hiperkalemia)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- ból głowy
- drgawki (napady drgawek)
- niskie ciśnienie krwi (hipotensja)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- trudności w oddychaniu (duszność)
- kaszel
- niestrawność
- biegunka
- ból brzucha, ból w górnej części brzucha
- zaparcia
- skurcze mięśni

- ból pleców
- niskie stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia).

**Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych**

- pokrzywka
- obrzęk twarzy, warg, ust, języka i gardła, który może powodować trudności w przełykaniu i oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
- nietypowo szybkie bicie lub kołatanie serca, które może mieć związek z niskim stężeniem wapnia we krwi (wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca będące następstwem hipokalcemii).

U niewielkiej liczby pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących lek Mimpara dochodziło do nasilenia niewydolności serca i (lub) obniżenia ciśnienia krwi (hipotensja).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Mimpara

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek Mimpara**

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

**Jak wygląda lek Mimpara i co zawiera opakowanie**

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

30 mg tabletki mają w przybliżeniu 9,7 mm długości i 6 mm szerokości.

60 mg tabletki mają w przybliżeniu 12,2 mm długości i 7,6 mm szerokości.

90 mg tabletki mają w przybliżeniu 13,9 mm długości i 8,7 mm szerokości.

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

**Podmiot odpowiedzialny**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Holandia

**Wytwórca**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

**Malta**

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

**Deutschland**  
AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

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

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

**France**  
Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

**Ireland**  
Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

**Latvija**  
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**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 4220606

**România**  
Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

**Sverige**  
Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

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

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Mimpara 1 mg granulat w otwieranych kapsułkach**  
**Mimpara 2,5 mg granulat w otwieranych kapsułkach**  
**Mimpara 5 mg granulat w otwieranych kapsułkach**  
cynakalcet

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

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

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

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

Lek Mimpara stosowany jest u dorosłych pacjentów:

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

Lek Mimpara stosowany jest u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do poniżej 18 lat:

- w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z ciężką chorobą nerek, którzy potrzebują dializ oczyszczających krew z produktów przemiany materii, u których nie jest możliwe kontrolowanie choroby za pomocą innego leczenia.

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

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mimpara

**Nie stosować leku Mimpara**, jeśli pacjent ma uczulenie na cynakalcet lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

**Nie stosować leku Mimpara**, jeśli u pacjenta występuje małe stężenie wapnia we krwi. Lekarz będzie uważnie obserwował stężenie wapnia we krwi.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

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

Lek Mimpara zmniejsza stężenie wapnia. U dorosłych i dzieci leczonych lekiem Mimpara zgłaszano występowanie zdarzeń zagrażających życiu oraz zakończonych zgonem związanych z niskim stężeniem wapnia (hipokalcemią).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zmniejszonego stężenia wapnia: drgawki lub skurcze mięśni albo drętwienie lub mrowienie palców u rąk lub stóp, lub okolicy ust bądź napady drgawek, splątanie lub utrata świadomości podczas stosowania leku Mimpara.

Niskie stężenie wapnia może mieć wpływ na rytm serca. Należy zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi nietypowo szybkie bicie lub kołatanie serca, jeśli pojawią się zaburzenia rytmu serca lub, jeśli pacjent przyjmuje inne leki powodujące zaburzenia rytmu serca w trakcie stosowania leku Mimpara.

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.

W czasie stosowania leku Mimpara należy poinformować lekarza o:

- rozpoczęciu lub zaprzestaniu palenia tytoniu, gdyż może mieć to wpływ na działanie leku Mimpara.

### Dzieci i młodzież

Leku Mimpara nie wolno stosować u dzieci poniżej 18 lat z rakiem przytarczyc lub pierwotną nadczynnością przytarczyc.

Jeśli pacjent jest leczony na wtórną nadczynność przytarczyc, lekarz będzie uważnie obserwował stężenie wapnia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Mimpara. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy zmniejszenia stężenia wapnia opisane powyżej.

To ważne, aby pacjent przyjmował dawkę leku Mimpara zaleconą przez lekarza.

### Lek Mimpara a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio zwłaszcza o etelkalcetydzie lub innych lekach zmniejszających stężenie wapnia we krwi.

Nie należy przyjmować leku Mimpara razem z etelkalcetydem.

Należy poinformować lekarza, jeżeli przyjmuje się poniższe leki.

Na skuteczność działania leku Mimpara mogą wpływać:

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

Mimpara może wpływać na skuteczność działania:

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

### **Stosowanie leku Mimpara z jedzeniem i piciem**

Lek Mimpara należy przyjmować podczas lub niedługo po posiłku.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

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

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

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci przyjmujący lek Mimpara zgłaszali zawroty głowy i drgawki. Jeśli u pacjenta wystąpią te objawy nie powinien prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn.

## **3. Jak stosować lek Mimpara**

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

Kapsułek nie należy połykać w całości. Kapsułki należy otworzyć i użyć całą zawartość granulatu. Należy zapoznać się z instrukcją stosowania leku Mimpara w granulacie, która znajduje się na końcu ulotki.

Nie należy mieszać granulatu o różnej mocy, aby uniknąć podania nieprawidłowej dawki.

### **Granulat należy stosować doustnie, podczas lub niedługo po posiłku**

Lek Mimpara jest również dostępny jako tabletki. Dzieci, u których należy stosować dawki równe lub większe niż 30 mg oraz, które są w stanie samodzielnie połykać tabletki, mogą stosować lek Mimpara w tabletkach.

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

### *Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc*

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

Zwykle stosowana dawka początkowa leku Mimpara u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do poniżej 18 lat to nie więcej niż 0,20 mg/kg mc. na dobę.

*Leczenie raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc*

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

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Mimpara**

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

**Pominięcie przyjęcia leku Mimpara**

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

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

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

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

Należy natychmiast powiadomić lekarza:

- jeśli pacjent zacznie odczuwać drętwienie lub mrowienie okolicy ust, bóle lub skurcze mięśni, bądź drgawki. To mogą być objawy zmniejszonego stężenia wapnia (hipokalcemia).
- jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy, warg, ust, języka i gardła, który może powodować trudności w przełykaniu i oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy).

**Bardzo często: dotyczą więcej niż 1 na 10 osób:**

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

**Często: dotyczą mniej niż 1 na 10 osób**

- zawroty głowy
- uczucie drętwienia lub mrowienia (parestezje)
- utrata apetytu (jadłowstręt) lub zmniejszony apetyt
- bóle mięśni
- osłabienie
- wysypka
- obniżenie stężenia testosteronu
- wysokie stężenie potasu we krwi (hiperkalemia)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- ból głowy
- drgawki (napady drgawek)
- niskie ciśnienie krwi (hipotensja)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- trudności w oddychaniu (duszność)
- kaszel
- niestrawność
- biegunka
- ból brzucha, ból w górnej części brzucha
- zaparcia

- skurcze mięśni
- ból pleców
- niskie stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia).

**Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych**

- pokrzywka
- obrzęk twarzy, warg, ust, języka i gardła, który może powodować trudności w przełykaniu i oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
- nietypowo szybkie bicie lub kołatanie serca, które może mieć związek z niskim stężeniem wapnia we krwi (wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca będące następstwem hipokalcemii).

U niewielkiej liczby pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących lek Mimpara dochodziło do nasilenia niewydolności serca i (lub) obniżenia ciśnienia krwi (hipotensja).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Mimpara

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

Nie należy przechowywać leku Mimpara po zmieszaniu z pożywieniem lub płynem.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Mimpara

- Substancją czynną leku jest cynakalcet. Każda kapsułka zawiera 1 mg, 2,5 mg lub 5 mg cynakalcetu (w postaci chlorowodoru) w granulacie.
- Pozostałe składniki granulat to:
  - Żelatynizowana skrobia kukurydziana
  - Celuloza mikrokrystaliczna
  - Powidon
  - Krospowidon
  - Krzemionka, typ dentystyczny
- Otoczką kapsułki:
  - Tusz: żelaza tlenek czarny, szelak, glikol propylenowy
  - Żelatyna
  - Żelaza tlenek żółty (E172) (kapsułki 1 mg i 2,5 mg)

- Indygo karmin (E132) (kapsułki 1 mg i 5 mg )
- Tytanu dwutlenek (E171) (kapsułki 1 mg, 2,5 mg, 5 mg)

### **Jak wygląda lek Mimpara i co zawiera opakowanie**

Lek Mimpara ma postać białego lub białawego granulatu i znajduje się w otwieranych kapsułkach. Kapsułki zawierają białą część spodnią i kolorowe części wierzchnie z oznakowaniem z jednej strony „1 mg” (ciemno-zielona), „2,5 mg” (ciemno-żółta) lub „5 mg” (niebieska) oraz „AMG” z drugiej.

Lek Mimpara jest dostępny w butelkach zawierających kapsułki 1 mg, 2,5 mg lub 5 mg, zapakowanych w pudełko tekturowe. Każda butelka zawiera 30 kapsułek.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 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 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

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

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

**Instrukcja przyjmowania leku Mimpara w postaci granulatów**

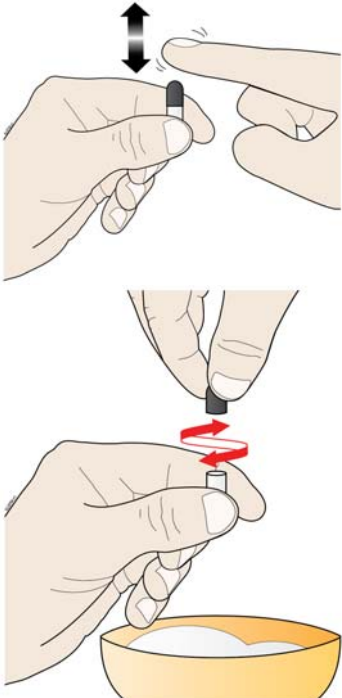
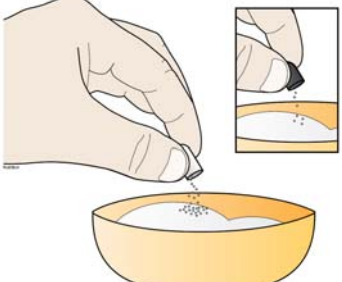
Należy połknąć sam granulat. Otoczka kapsułki nie jest przeznaczona do spożycia.

Granulat należy przyjmować z pożywieniem lub płynem. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie samodzielnie przełykać, granulat można podać za pomocą rurki wprowadzonej do żołądka

(zgłębnika „nosowo-żołądkowego” lub „gastrostomijnego”, wykonanego z polichlorku winylu) z małą ilością wody (co najmniej 5 ml).

W przypadku pacjentów, którzy są w stanie samodzielnie przełykać, do podania leku potrzebne będą: mała miseczka, filiżanka lub łyżka z pokarmem o miękkiej konsystencji (np. musem jabłkowym lub jogurtem) lub płynem (np. sokiem jabłkowym lub mlekiem modyfikowanym dla dzieci z zaburzeniami nerek). Nie zaleca się mieszania granulatu z wodą, ponieważ tak przygotowany lek może mieć gorzki smak. Ilość użytego pokarmu będzie zależała od ilości kapsułek, które należy podać każdego dnia:

- od 1 do 3 kapsułek na dobę                      użyć co najmniej 1 łyżkę stołową (15 ml)
- od 4 do 6 kapsułek na dobę                      użyć co najmniej 2 łyżki stołowe (30 ml)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umyć starannie ręce mydłem i wodą.</li> <li>• Sprawdzić, czy moc dawka kapsułek jest prawidłowa.</li> <li>• Nad czystą powierzchnią stołu wyjąć z butelki ilość kapsułek zaleconą przez lekarza lub farmaceutę.</li> <li>• Nie należy mieszać granulatu o różnej mocy, aby uniknąć podania nieprawidłowej dawki.</li> </ul>                                                                                                              |    |
| <p>Aby otworzyć kapsułkę należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przytrzymać kapsułkę pionowo (część kolorowa powinna znajdować się na górze).</li> <li>• Delikatnie postukać kapsułkę, aby cała zawartość opadła na jej dno (białą część).</li> <li>• Trzymać kapsułkę pionowo nad pokarmem o miękkiej konsystencji lub płynem.</li> <li>• Delikatnie ścisnąć i lekko odkręcając, zdjąć górną część kapsułki, uważając, aby nie rozsypać jej zawartości.</li> </ul> |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całą zawartość dolnej części kapsułki wsypać do pokarmu lub płynu.</li> <li>• Ewentualne pozostałości granulatu z górnej części kapsułki również wsypać do pokarmu lub płynu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 |  |

Wyrzucić otoczki kapsułek.



Natychmiast podać całość przygotowanego pokarmu lub płynu. Jeśli do podania leku Mimpara w postaci granulatów użyto pokarmu o stałej konsystencji, pacjent powinien popić mieszankę płynem, aby upewnić się, że cały lek został połknięty.