I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mimpara 30 mg apvalkotās tabletes.
Mimpara 60 mg apvalkotās tabletes.
Mimpara 90 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 30 mg cinakalceta (*cinacalcet*) (hidrohlorīda veidā).
Katra tablete satur 60 mg cinakalceta (*cinacalcet*) (hidrohlorīda veidā).
Katra tablete satur 90 mg cinakalceta (*cinacalcet*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra 30 mg tablete satur 2,74 mg laktozes.
Katra 60 mg tablete satur 5,47 mg laktozes.
Katra 90 mg tablete satur 8,21 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes).

Gaišzaļa, ovāla, apvalkota tablete ar marķējumu “AMG” vienā pusē un “30” otrā pusē.
Gaišzaļa, ovāla, apvalkota tablete ar marķējumu “AMG” vienā pusē un “60” otrā pusē.
Gaišzaļa, ovāla, apvalkota tablete ar marķējumu “AMG” vienā pusē un “90” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Sekundārā hiperparatireoze (HPT) ārstēšana slimniekiem ar nieru slimības beigu stadiju (ESRD - *end-stage renal disease*), kam veic uzturošu dialīzes terapiju.

Nepieciešamības gadījumā Mimpara var lietot kā terapeitiskas shēmas sastāvdaļu, kurā ietilpst fosfātu saistītāji un/vai D vitamīna steroli (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Hiperkalciēmijas mazināšana slimniekiem ar:
- epitēlijķermenīšu karcinomu,
- primāru HPT, kuriem, pamatojoties uz kalcija līmeni serumā, būtu indicēta paratireoīdektomija (kā noteikts attiecīgajās ārstēšanas vadlīnijās), bet kuriem paratireoīdektomiju nevar veikt klīniskā stāvokļa dēļ vai tā ir kontrindicēta.

4.2 Devas un lietošanas veids

Sekundāra hiperparatireoze

Pieaugušie un gados vecāki pacienti (> 65 g. v.)

Ieteicamā sākuma deva pieaugušajiem ir 30 mg vienreiz dienā. Mimpara devu pielāgo katras 2-4 nedēļas līdz maksimālai devai 180 mg vienu reizi dienā, lai pacientiem ar dialīzi sasniegtu PTH (paratireoīdā hormona) mērķa līmeni 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) intaktā PTH (iPTH)

izmeklējumā. PTH līmenis jānosaka vismaz 12 stundas pēc Mimpara devas. Jāvadās pēc pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām.

PTH jānovērtē 1 līdz 4 nedēļas pēc terapijas ar Mimpara uzsākšanas vai devas pielāgošanas. PTH nepieciešams kontrolēt apmēram ik pēc 1-3 balstterapijas mēnešiem. PTH līmeņa novērtēšanai var izmantot vai nu intakto PTH (iPTH) vai bio-intakto PTH (biPTH); ārstēšana ar Mimpara nemaina iPTH un biPTH attiecību.

Devu titrēšanas laikā bieži jākontrolē kalcija līmenis serumā, kā arī 1 nedēļas laikā pēc terapijas ar Mimpara uzsākšanas vai devas pielāgošanas. Līdzko uzturošā deva ir noskaidrota, kalcija līmenis serumā jānosaka apmēram reizi mēnesī. Ja kalcija līmenis samazinās zem normas, jāveic atbilstoši pasākumi, ieskaitot vienlaicīgas terapijas pielāgošanu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Bērni un pusaudži

Mimpara nav indicēts lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Epitēlijķermenīšu karcinoma un primāra hiperparatireoze

Pieaugušie un gados vecāki pacienti (> 65 g. v.)

Ieteicamā Mimpara sākumdeva pieaugušajiem ir 30 mg divreiz dienā. Mimpara deva pēc nepieciešamības jāpielāgo ik katras 2-4 nedēļas ar secīgām 30 mg devām divreiz dienā, 60 mg divreiz dienā, 90 mg divreiz dienā un 90 mg trīs vai četras reizes dienā, lai samazinātu kalcija koncentrāciju serumā līdz normas augšējai robežai vai zemāk. Maksimālā deva, kas lietota klīniskos pētījumos, bija 90 mg četras reizes dienā.

Seruma kalcija līmenis jānosaka 1 nedēļas laikā pēc Mimpara terapijas uzsākšanas vai devas pielāgošanas. Kad uzturošā deva ir noskaidrota, kalcija līmenis serumā jānosaka ik pēc 2-3 mēnešiem. Kad Mimpara devas pielāgota līdz maksimālajai, periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā; ja klīniski nozīmīga kalcija līmeņasamazināšanās serumā netiek uzturēta, jāapsver Mimpara terapijas pārtraukšana (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Bērni un pusaudži

Mimpara nav indicēts lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešams mainīt sākuma devu. Mimpara piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji vai izteikti traucētu aknu darbību, un ārstēšana rūpīgi jāuzrauga devas pielāgošanas un turpmākās ārstēšanas laikā (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktus).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Ieteicams Mimpara lietot kopā ar ēdienu vai tūlīt pēc ēšanas, jo pētījumos konstatēts, ka cinakalceta biopieejamība paaugstinās, ja to lieto kopā ar ēdienu (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tabletes jālieto veselas, nepārdalītas.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampji

Klīniskos pētījumos ar Mimpara ārstēto pacientu grupā krampjus novēroja 1,4 %, bet placebo grupā – 0,7 %. Lai gan pamatojums ziņotajai atšķirībai krampju biežumā nav skaidrs, krampju slieksnis pazeminās līdz ar izteiktu seruma kalcija līmeņa pazeminināšanos.

Hipotensija un/vai sirds mazspējas pastiprināšanās

Pēcreģistrācijas drošības uzraudzības laikā ziņots par atsevišķiem idiosinkrātiskiem hipotensijas un/vai sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumiem pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem, kuros nevar pilnībā izslēgt cēloņsakarību ar cinakalcetu, kas var būt pastarpināta ar kalcija līmeņa pazeminināšanos serumā. Klīniskā pētījuma dati parādīja, ka hipotensija bija 7 % ar cinakalcetu ārstētiem pacientiem, 12 % ar placebo ārstētiem pacientiem, un sirds mazspēja bija 2 % pacientu, kuri saņēma cinakalcetu vai placebo.

Kalcija līmenis serumā

Ārstēšanu ar Mimpara nedrīkst sākt, ja kalcija līmenis (kas koriģēts pret albumīnu) serumā pacientam ir zemāks par normas apakšējo robežu. Hipokalciēmijas iespējamās izpausmes var ietvert parestēzijas, mialģiju, kolikas, tetāniju un krampjus. Kalcija līmeņa pazeminināšanās serumā var arī pagarināt QT intervālu, potenciāli izraisot kambaru aritmiju. Pacientiem, kuri ārstēti ar cinakalcetu, ziņots par QT intervāla pagarināšanās un kambaru aritmijas gadījumiem (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem ar citiem QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, piemēram, pacientiem ar zināmu iedzimtu gara QT intervāla sindromu vai pacientiem, kuri saņem zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa QT intervāla pagarināšanos.

Tā kā cinakalcets pazemina kalcija līmeni serumā, pacients rūpīgi jānovēro, vai neparādās hipokalciēmija (skatīt 4.2 apakšpunktu). Ja bija ordinēta Mimpara, kalcija līmenis zem 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) bija 4 % slimnieku ar hronisku nieru slimību ar dialīzēm. Hipokalciēmijas gadījumā kalcija līmeņa paaugstināšanai serumā var lietot kalciju saturošus fosfāta saistītājus, D vitamīna sterolus un/vai pielāgot kalcija koncentrāciju dialīzes šķīdumā. Ja hipokalciēmija turpinās, jāsamazina deva vai jāpārtrauc Mimpara lietošana.

Cinakalcets nav indicēts HNS pacientiem, kuriem neveic dialīzes. Pētījumos konstatēts, ka HNS pacientiem, kuriem neveica dialīzes un kuri tika ārstēti ar cinakalcetu, bija palielināts hipokalciēmijas risks (kalcija līmenis serumā < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar cinakalcetu un kuriem tika veiktas dialīzes, kas var būt sakarā ar zemāku sākotnējo kalcija līmeni un/vai reziduālas nieru funkcijas esamību.

Vispārēja rakstura

Var attīstīties adinamiskā kaulu slimība, ja PTH līmenis hroniski tiek nomākts aptuveni 1,5 reizes zem normas augšējās robežas, nosakot iPTH. Ja pacientiem, kurus ārstē ar Mimpara, PTH līmenis samazinās zem ieteiktā mērķa diapazona, Mimpara un/vai D vitamīna sterolu deva jāsamazina vai terapija jāpārtrauc.

Testosterona līmenis

Testosterona līmenis pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju bieži ir zemāks par normu. Klīniskā pētījumā ar nieru slimības beigu stadijas (ESRD) pacientiem, kuriem tiek veiktadialīze, brīvā testosterona līmenis pēc 6 mēnešu ārstēšanas samazinājās vidēji par 31,3 % ar Mimpara ārstētiem pacientiem un par 16,3 % placebo saņēmušo grupā. Pētījuma atklātajā pagarinātajā fāzē ar Mimpara ārstētiem pacientiem 3 gadu laikā netika novērota brīvā un kopējā testosterona koncentrācijas turpmāka samazināšanās. Šīs seruma testosterona daudzuma samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar mēreniem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) cinakalceta līmenis plazmā var būt 2-4 reizes augstāks, tāpēc šādiem pacientiem Mimpara jālieto piesardzīgi, un terapijas laikā tie rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktus).

Laktoze

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz cinakalcetu

Cinakalcetu daļēji metabolizē enzīms CYP3A4. Ketokonazola, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, vienlaikus lietošana pa 200 mg divreiz dienā paaugstināja cinakalceta līmeni apmēram 2 reizes. Var būt nepieciešama Mimpara devas pielāgošana, ja pacients, kurš saņem Mimpara, uzsāk vai pārtrauc lietot šī enzīma spēcīgu inhibitoru (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, telitromicīnu, vorikonazolu, ritonavīru) vai induktoru (piemēram, rifampicīnu) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Dati *in vitro* norāda, ka cinakalcets daļēji tiek metabolizēts ar CYP1A2. Smēķēšana inducē CYP1A2; cinakalceta klīrenss smēķētājiem bija par 36-38 % lielāks nekā nesmēķētājiem. Nav pētīta CYP1A2 inhibitoru (piemēram, fluvoksamīna, ciprofloksacīna) ietekme uz cinakalceta līmeni plazmā. Var būt nepieciešams pielāgot devu, ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēt terapijas ar cinakalcetu laikā, vai arī uzsāk vai pārtrauc vienlaikus terapiju ar spēcīgu CYP1A2 inhibitoru.

Kalcija karbonāts: kalcija karbonāta vienlaikus lietošana (vienreizēja 1500 mg deva) neizmainīja cinakalceta farmakokinētiku.

Sevelamērs: sevelamēra vienlaikus lietošana (2400 mg trīsreiz dienā) neietekmēja cinakalceta farmakokinētiku.

Pantoprazols: pantoprazola vienlaikus lietošana (80 mg vienu reizi dienā) neizmainīja cinakalceta farmakokinētiku.

Cinakalceta ietekme uz citām zālēm

Zāles, ko metabolizē P450 2D6 enzīms (CYP2D6): cinakalcets ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors. Var būt nepieciešams pielāgot vienlaikus lietoto zāļu devu, ja Mimpara ordinē ar zālēm, kuru deva ir individuāli titrēta, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss un kas tiek metabolizētas galvenokārt ar CYP2D6 (piemēram, flekainīdu, propafenonu, metoprololu, dezipramīnu, nortriptilīnu, klomipramīnu) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Dezipramīns: lietojot 90 mg cinakalceta vienreiz dienā vienlaikus ar 50 mg dezipramīna, tricikliskā antidepresanta, ko metabolizē galvenokārt CYP2D6, cilvēkiem ar intensīvu CYP2D6 metabolismu ievērojami palielinājās dezipramīna iedarbība: 3,6 reizes (90 % TI 3,0; 4,4).

Varfarīns: cinakalceta atkārtotas devas neietekmēja varfarīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku (nosakot protrombīna laiku un asinsreces VII faktoru).

Tas, ka cinakalcets neietekmē R- un S-varfarīna farmakokinētiku un nenotiek autoindukcija pēc atkārtotām devām, norāda, ka cinakalcets nav CYP3A4, CYP1A2 vai CYP2C9 induktors cilvēkiem.

Midazolāms: cinekalceta (90 mg) lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 un CYP3A5 substrātu midazolāmu (2 mg) iekšķīgai lietošanai neietekmēja midazolāma farmakokinētiku. Šie dati rāda, ka cinakalcets

nevarētu ietekmēt farmakokinētiku tajās zāļu grupās, ko metabolizē CYP3A4 un CYP3A5, piemēram, noteiktus imūnsupresantus, tostarp ciklosporīnu un takrolīmu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav klīnisku datu par cinakalceta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem nenorāda uz tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Nav novērota embrionālā/augļa toksicitāte pētījumos ar grūsnām žurkām un trušiem, izņemot augļa ķermeņa masas samazināšanos žurkām pēc mātei toksiskām devām (skatīt 5.3 apakšpunktu). Mimpara var lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja potenciālais ieguvums attaisno varbūtējo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai cinakalcets izdalās mātes pienā. Cinakalcets izdalās laktējošu žurku pienā ar lielu piena/plazmas attiecību. Pēc rūpīgas ieguvuma/riska novērtēšanas jāpieņem lēmums pārtraukt vai nu bērna barošanu ar krūti vai ārstēšanu ar Mimpara.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu attiecībā uz cinakalceta ietekmi uz auglību. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekmes uz auglību nebija.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas blakusparādības var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8 apakšpunktu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Sekundāra hiperparatireoze

Kontrolētu pētījumu dati ir par 656 pacientiem, kuri saņēma Mimpara, un 470 pacientiem, kuri saņēma placebo līdz 6 mēnešiem ilgi. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija slikta dūša , kas bija 31 % ar Mimpara ārstēto un 19 % placebo grupā, un vemšana, kas bija 27 % ar Mimpara ārstēto un 15 % placebo grupā. Lielākai daļai pacientu slikta dūša un vemšana bija viegla vai mēreni smaga un pārejoša. Blakusparādību dēļ terapiju pārtraukt nācās galvenokārt sakarā ar sliktu dūšu (1 % placebo; 5 % cinakalcetam) un vemšanu (< 1 % placebo; 4 % cinakalcetam).

Nevēlamas blakusparādības, kas vismaz varbūtēji ir saistītas ar cinakalceta lietošanu, pamatojoties uz labāko pierādījumu cēloņsakarības vērtējumu un par kurām tika ziņots biežāk nekā pēc placebo dubultaklās metodes klīniskā pētījumā, minētas turpmāk, lietojot vispārpieņemto vienošanos: ļoti bieži (> 1/10); bieži (> 1/100 līdz < 1/10); retāk (> 1/1000 līdz < 1/100); reti (> 1/10000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10000).

Imūnās sistēmas traucējumi
Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas

Vielmaiņas un uztures traucējumi
Bieži: anoreksija

Nervu sistēmas traucējumi
Bieži: reibonis, parestēzijas
Retāk: krampji

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana
Retāk: dispepsija, caureja

Ādas un zemādas audu bojājumi
Bieži: izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Bieži: mialģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Bieži: astēnija

Izmeklējumi
Bieži: hipokalciēmija (skatīt 4.4 apakšpunktu), samazināts testosterona līmenis (skatīt 4.4 apakšpunktu)
Epitēlijķermenīšu karcinoma un primāra hiperparatireoze

Šajās slimnieku populācijās Mimpara drošības profils parasti ir tāds pats kā hroniskas nieru slimības pacientiem. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības šajās populācijās bija slikta dūša un vemšana. Par krampjiem tika ziņots retāk.

Pēcreģistrācijas pieredze

Par Mimpara lietošanu pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par šādām nevēlamām blakusparādībām, kuru sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- pēcreģistrācijas drošības uzraudzības laikā ziņots par atsevišķiem idiosinkrātiskiem hipotensijas un/vai sirds mazspējas pastiprināšanās gadījumiem pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem, kuri tika ārstēti ar cinakalcetu;
- alerģiskas reakcijas, ieskaitot angioneirotisko tūsku un nātreni;
- QT intervāla pagarināšanās un kambaru aritmija sekundāri hipokalciēmijai (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.9 Pārdozēšana

Pacientiem, kuriem veica dialīzi, drošas bija devas, pielāgotas līdz 300 mg vienreiz dienā.

Mimpara pārdozēšana var izraisīt hipokalciēmiju. Pārdozēšanas gadījumā pacienti jānovēro attiecībā uz hipokalciēmijas pazīmēm, un ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Tā kā cinakalcets lielā mērā saistās ar proteīniem, hemodialīze nav efektīva pārdozēšanas ārstēšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: kalcija homeostāzes regulētāji, anti-paratireoīdie līdzekļi,
ATĶ kods: H05BX01.

Darbības mehānisms

Kalcija jutīgie receptori epitēlijķermenīšu galveno šūnu virsmā ir svarīgākais PTH sekrēcijas regulētājs. Cinakalcets ir kalcimimētisks līdzeklis, kas tieši pazemina PTH līmeni, paaugstinot kalcija jutīgo receptoru jutību pret ekstracelulāro kalciju. Ar PTH samazināšanos ir saistīta vienlaikus arī seruma kalcija līmeņa pazeminināšanās.

PTH līmeņa pazeminināšanās korelē ar cinakalceta koncentrāciju.

Pēc līdzsvara stāvokļa sasniegšanas kalcija koncentrācija serumā paliek konstanta visu dozēšanas intervālu.

Sekundāra hiperparatireoze

Tika veikti trīs 6 mēnešus ilgi dubultmaskēti, placebo kontrolēti klīniski pētījumi ar nieru slimības beigu stadijas pacientiem ar nekontrolētu sekundāru HPT, kuriem veica dialīzi (n=1136). Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi bija zīmīgi dialīzes pacientu populācijai ar sekundāru HPT. Vidējā sākumstāvokļa iPTH koncentrācija 3 pētījumos cinakalceta un placebo grupā bija atbilstoši 733 un 683 pg/ml (77,8 un 72,4 pmol/l). Pētījuma sākumā 66 % pacientu saņēma D vitamīna sterolus un > 90 % fosfātu saistītājus. Ar cinakalcetu ārstētiem pacientiem tika novērota nozīmīga iPTH, seruma kalcija-fosfāta produkta (Ca x P), kalcija un fosfāta samazināšanās, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma placebo un standarta aprūpi, un rezultāti bija saskanīgi visos trijos pētījumos. Katrā pētījumā vērtēšanas primārais kritērijs (pacientu īpatsvars ar iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) sasniedza 41 %, 46 % un 35 % pacientu, kuri saņēma cinakalcetu, salīdzinot ar 4 %, 7 % un 6 % pacientu, kuri saņēma placebo. Aptuveni 60 % ar cinakalcetu ārstēto pacientu sasniedza iPTH līmeņa pazeminināšanos par ≥ 30 %, un šis efekts sakrita ar sākumstāvokļa iPTH līmeņa spektru. Ca x P, kalcija un fosfāta līmeņa vidējais samazinājums serumā bija attiecīgi 14 %, 7 % un 8 %.

iPTH un Ca x P samazināšanās ārstēšanas laikā tika saglabāta līdz 12 mēnešiem. Cinakalcets samazināja iPTH, Ca x P, kalcija un fosfāta līmeni neatkarīgi no sākumstāvokļa iPTH vai Ca x P līmeņa, dialīzes modalitātes (peritoneālā dialīze attiecībā pret hemodialīzi), dialīzes ilguma un neatkarīgi no D vitamīna sterolu lietošanas.

PTH samazināšanās bija saistīta ar nenozīmīgu kaulu metabolisma marķierlielumu samazināšanos (kaulu specifiskā sārmainā fosfatāze, N-telopeptīds, kaulu pildījums un kaulu fibroze). 6 un 12 mēnešu klīnisko pētījumu kopējie dati pēc *Kaplana-Meijera* kaulu lūzuma un paratireoīdektomijas metodes vērtējuma bija nozīmīgi zemāki cinakalceta grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu.

Klīniskie pētījumi pacientiem ar hronisku nieru slimību un sekundāru HPT bez dialīzēm norāda, ka cinakalcets samazināja PTH līmeni līdzīgā mērā kā pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju un sekundāru HPT, kam veica dialīzes. Tomēr efektivitātes, drošības, optimālu devu un terapijas mērķi nav noskaidroti nieru mazspējas predialīzes pacientiem. Šie pētījumi rāda, ka hroniskas nieru slimības pacientiem, kuri nesaņem dialīzes un tiek ārstēti ar cinakalcetu, ir paaugstināts hipokalciēmijas risks, salīdzinot ar cinakalcetu ārstētiem nieru slimības beigu stadijas pacientiem, kuri saņem dialīzes; tas var būt sakarā ar zemāku sākotnējo kalcija līmeni un/vai reziduālas nieru funkcijas esamību.

Epitēlijķermenīšu karcinoma un primāra hiperparatireoze

Galvenajā pētījumā 46 pacienti (29 ar epitēlijķermenīšu karcinomu un 17 ar primāru HPT (ar neizdevušos vai kontrindicētu paratireoīdektomiju)), saņēma cinakalcetu līdz 3 gadiem ilgi (vidēji 328 dienas pacientiem ar epitēlijķermenīšu karcinomu un vidēji 347 dienas pacientiem ar primāru HPT). Cinakalcetu ordinēja devu robežās no 30 mg divreiz dienā līdz 90 mg četrreiz dienā. Galvenais pētījuma mērķa kritērijs bija seruma kalcija līmeņa samazināšanās ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l). Pacientiem ar epitēlijķermenīšu karcinomu vidējais kalcija līmenis serumā samazinājās no 14,1 mg/dl līdz 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l līdz 3,1 mmol/l), kamēr pacientiem ar primāru HPT kalcija līmenis serumā samazinājās no 12,7 mg/dl līdz 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l līdz 2,6 mmol/l). Astoņpadsmit no 29 pacientiem (62 %) ar epitēlijķermenīšu karcinomu un 15 no 17 pacientiem (88 %) ar primāru HPT sasniedza seruma kalcija samazināšanos ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas Mimpara lietošanas cinakalceta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2-6 stundās. Pamatojoties uz salīdzinošu pētījumu rezultātiem, cinakalceta absolūtā biopieejamība

tukšā dūšā tiek vērtēta apmēram 20-25 %. Mimpara lietojot ar ēdienu, cinakalceta biopieejamība palielinās apmēram par 50-80 %. Cinakalceta koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav atkarīga no tauku daudzuma ēdienā.

Devās virs 200 mg absorbcija bija piesātināta, iespējams, sliktās šķīdības dēļ.

Sadalījums

Izkliedes tilpums ir liels (apmēram 1000 litru), kas norāda uz plašu izkliedi. Apmēram 97 % cinakalceta saistās ar plazmas proteīniem un minimāli izkliedējas sarkanajās asins šūnās.

Pēc absorbcijas cinakalceta koncentrācija samazinās divfāziski ar sākotnējo eliminācijas pusperiodu apmēram 6 stundas un terminālo eliminācijas pusperiodu 30-40 stundas. Cinakalceta līdzsvara stāvokļa līmenis tiek sasniegts 7 dienās ar minimālu uzkrāšanos. Cinakalceta farmakokinētika nemainās laikā.

Biotransformācija

Cinakalcetu metabolizē vairāki enzīmi, galvenokārt CYP3A4 un CYP1A2 (CYP1A2 ieguldījums metabolismā nav raksturots klīniski). Galvenie cirkulējošie metabolīti nav aktīvi.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, cinakalcets ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors, bet tas nav ne citu CYP enzīmu inhibitors klīniskās koncentrācijās, tostarp CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4, ne arī CYP1A2, CYP2C19 un CYP3A4 induktors.

Eliminācija

Pēc 75 mg radioiezīmētas devas veseliem brīvprātīgajiem cinakalcets strauji un plaši tiek metabolizēts oksidatīvi ar sekojošu konjugāciju. Radioaktivitātes eliminācijas galvenais ceļš bija renāla metabolītu ekskrēcija. Aptuveni 80 % tika atgūti no urīna un 15 % no izkārnījumiem.

Linearitāte/nelinearitāte

Cinakalceta AUC and C_{max} palielinās gandrīz lineāri pēc dienas devas diapazonā 30-180 mg vienu reizi dienā.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Drīz pēc devas lietošanas PTH sāk samazināties līdz viszemākajam līmenim apmēram 2-6 stundas pēc devas, kas atbilst cinakalceta C_{max}. Pēc tam, kad cinakalceta līmenis sāk pazemināties, PTH līmenis paaugstinās līdz 12 stundām ilgi pēc devas lietošanas, un tad PTH nomākums paliek apmēram konstants līdz vienreiz dienā lietotās devas intervāla beigām. PTH līmenis Mimpara klīniskos pētījumos tika mērīts dozēšanas intervāla beigās.

Gados vecāki pacienti: cinakalceta farmakokinētikā nav no vecuma atkarīgu klīniski nozīmīgu atšķirību.

Nieru mazspēja: cinakalceta farmakokinētikas profils pacientiem ar vieglu, mērenu vai smagu nieru mazspēju, kā arī ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi ir līdzīgs veseliem brīvprātīgajiem.

Aknu mazspēja: viegli aknu funkcijas traucējumi sevišķi neietekmēja cinakalceta farmakokinētiku. Salīdzinot ar indivīdiem ar normālu aknu funkciju cinakalceta vidējais AUC bija divreiz lielāks pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem un četrreiz augstāks pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Cinakalceta eliminācijas pusperiods pagarinās par 33 % pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem un par 70 % ar smagiem , ja aknu darbības traucējumiem. Aknu darbības traucējumi neietekmē cinakalceta saistību ar proteīniem. Tā kā devas tiek pielāgotas

katram individuāli, pamatojoties uz drošības un efektivitātes parametriem, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama papildu devas pielāgošana (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktus).

Dzimums: cinakalceta klīrenss sievietēm var būt zemāks nekā vīriešiem. Tā kā devas tiek pielāgotas katram individuāli, nav nepieciešama papildu devas pielāgošana atkarībā no dzimuma.

Pediatriskā populācija: cinakalceta farmakokinētika tika pētīta 12 bērniem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar HNS, kuriem veic dialīzes, pēc vienas 15 mg devas iekšķīgas lietošanas. Vidējās AUC un C_{max} vērtības (23,5 (robežās no 7,22 līdz 77,2) ng*h/ml un attiecīgi 7,26 (robežās no 1,80 līdz 17,4) ng/ml), bija aptuveni 30 % robežās, salīdzinot ar vidējām AUC un C_{max} vērtībām, ko novēroja pētījumā ar veseliem pieaugušajiem pēc vienas 30 mg devas lietošanas (attiecīgi 33,6 (robežās no 4,75 līdz 66,9) ng*h/ml un 5,42 (robežās no 1,41 līdz 12,7) ng/ml). Ņemot vērā ierobežotos datus par bērniem, nevar izslēgt dotās cinakalceta devas lielākas iedarbības iespējamību bērniem ar mazāku ķermeņa masu/gados jaunākiem bērniem, salīdzinot ar bērniem ar lielāku ķermeņa masu/gados vecākiem bērniem. Farmakokinētika bērniem pēc atkārtotu devu lietošanas nav pētīta.

Smēķēšana: cinakalceta klīrenss smēķētājiem ir augstāks nekā nesmēķētājiem, iespējams, sakarā ar CYP1A2 mediētā metabolisma indukciju. Ja pacients uzsāk vai pārtrauc smēķēšanu, cinakalceta līmenis plazmā var mainīties, un var būt nepieciešams pielāgot devu.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Cinakalcets nebija teratogēns trušiem devās, kas, rēķinot pēc AUC, bija 0,4 no maksimālās devas cilvēkam sekundāra HPT ārstēšanai (180 mg dienā). Deva, kas, rēķinot pēc AUC, 4,4 reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu sekundāra HPT ārstēšanai, nebija teratogēna žurkām. Deva, kas 4 reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo 180 mg dienas devu, neietekmēja mātīšu un tēviņu fertilitāti (drošuma intervāls nelielai pacientu daļai, kas saņēma maksimālo klīnisko dienas devu 360 mg, varētu būt apmēram puse no iepriekš minētās).

Pēc lielākās devas grūsnām žurkām novēroja nelielu ķermeņa masas un barības patēriņa samazināšanos. Augļu svars bija samazināts žurkām pēc devām, ja mātītēm bija smaga hipokalciēmija. Noskaidrots, ka cinakalcets šķērso placentu trušiem.

Cinakalcetam nekonstatēja genotoksicitāti vai kancerogenitāti. Drošības intervāls toksikoloģiskos pētījumos bija mazs eksperimentālos dzīvnieku modeļos novērotās devu ierobežojošās hipokalciēmijas dēļ.ar Katarakta un lēcu necaurlaidība tika novērota atkārtotas devas toksikokoloģijas un kancerogenitātes pētījumos ar grauzējiem, bet netika novērota pētījumos ar suņiem un pērtiķiem vai arī klīniskajos pētījumos, kuros tika novēroti kataraktas veidojumi. Ir zināms, ka grauzējiem katarakta rodas hipokalciēmijas rezultātā.

Pētījumos *in vitro* konstatētās IC_{50} serotonīna transporta un K_{ATP} kanālu vērtības bija attiecīgi 7 un 12 reizes lielākas nekā EC_{50} kalcija jutīgajiem receptoriem, kas tika iegūtas tajos pašos eksperimentālajos apstākļos. Klīniskā nozīme nav zināma, tomēr nevar pilnībā izslēgt cinakalceta spēju iedarboties uz šiem sekundārajiem mērķa kanāliem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

<u>Tabletes kodols</u>

Preželatinizēta ciete (kukurūzas)
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons
Krospovidons
Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Karnauba vasks
Opadry II green: (Laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), glicerīna triacetāts, FD&C zilais (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172))
Opadry clear: (Hipromeloze, makrogols)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Blisteros: 4 gadi.
Pudelē: 4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Aklara/PVH/PVAc/Alumīnija blisteris ar 14 tabletēm. Kartona iepakojumi ar 1 blisteri (14 tabletes), 2 blisteriem (28 tabletes), 6 blisteriem (84 tabletes).

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar vates rituli un bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu ar indukcijas aizslēgu, iepakota kartona kastītē. Katra pudele satur 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/04/292/001 – kastīte ar 14 tabletēm
EU/1/04/292/002 – kastīte ar 28 tabletēm
EU/1/04/292/003 – kastīte ar 84 tabletēm
EU/1/04/292/004 – pudele ar 30 tabletēm
EU/1/04/292/005 – kastīte ar 14 tabletēm
EU/1/04/292/006 – kastīte ar 28 tabletēm
EU/1/04/292/007 – kastīte ar 84 tabletēm
EU/1/04/292/008 – pudele ar 30 tabletēm

EU/1/04/292/009 – kastīte ar 14 tabletēm
EU/1/04/292/010 – kastīte ar 28 tabletēm
EU/1/04/292/011 – kastīte ar 84 tabletēm
EU/1/04/292/012 – pudele ar 30 tabletēm

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 22. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 23. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2013. gada 15. janvāris

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.