

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Mimpara 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Mimpara 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 30 mg, 60 mg või 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Mimpara 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks 30 mg tablett sisaldab 2,74 mg laktoosi.

Mimpara 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks 60 mg tablett sisaldab 5,47 mg laktoosi.

Mimpara 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks 90 mg tablett sisaldab 8,21 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Mimpara 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroheline, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett (ligikaudu 9,7 mm pikk ja 6,0 mm lai) kirjega "AMG" ühel pool ja "30" teisel pool.

Mimpara 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroheline, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett (ligikaudu 12,2 mm pikk ja 7,6 mm lai) kirjega "AMG" ühel pool ja "60" teisel pool.

Mimpara 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroheline, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett (ligikaudu 13,9 mm pikk ja 8,7 mm lai) kirjega "AMG" ühel pool ja "90" teisel pool.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sekundaarne hüperparatüreos

Täiskasvanud

Sekundaarse hüperparatüreososi ravi terminaalne neerupuudulikkusega dialüüsravi saavatel täiskasvanud patsientidel.

Lapsed

Sekundaarse hüperparatüreooosi ravi terminaalse neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel vähemalt 3 aasta vanustel lastel, kellel sekundaarne hüperparatüreosis ei ole standardraviga adekvaatselt ravitav (vt lõik 4.4).

Mimpara't võib kasutada osana raviskeemist, millesse võivad asjakohaselt (vt lõik 5.1) kuuluda fosfaate siduvad preparaadid ja/või D-vitamiini steroidid.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja hüperparatüreooosi ravi täiskasvanutel

Hüperkaltseemia vähendamine täiskasvanud patsientidel, kellel on:

- kõrvalkilpnäärme kartsinoom;
- primaarne hüperparatüreosis ning seerumi kaltsiumisisalduse alusel (määratud vastavas ravijuhendis) oleks näidustatud paratüroidektomia, kuid paratüroidektomia ei ole teostatav või on vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sekundaarne hüperparatüreosis

Täiskasvanud ja eakad (> 65 aasta)

Soovitav algannus täiskasvanutele on 30 mg üks kord ööpäevas. Mimpara annust peab tiitrima iga 2...4 nädala järel kuni maksimaalse annuseni 180 mg üks kord ööpäevas, saavutamaks dialüüsipatsientidel parathormooni (PTH) näitaja sihtväärtust 150...300 pg/ml (15,9...31,8 pmol/l) nn intaktse PTH (iPTH) analüüsil. PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast Mimpara annust. Peab lähtuma kehtivatest ravijuhenditest.

PTH väärtust tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Mimpara'ga ravi alustamist või annuse kohandamist. Säilitusravi ajal peab PTH väärtust mõõtma umbes üks kord 1...3 kuu jooksul. PTH jälgimiseks võib kasutada nii intaktse PTH (iPTH) kui ka bio-intaktse PTH (biPTH) mõõtmist; ravi Mimpara'ga ei mõjuta iPTH ja biPTH suhet.

Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust tuleb mõõta ja jälgida ning see peab enne Mimpara esimese annuse manustamist olema võrdne normvahemiku alumise piiriga või sellest suurem (vt lõik 4.4). Kaltsiumisisalduse normvahemik võib erineda, sõltudes kohaliku labori kasutatavast meetodist.

Mimpara annuse tiitrimisel peab sageli ning mitte hiljem kui 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist või annuse muutmist mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma ligikaudu üks kord kuus. Kui seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus langeb alla 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja/või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, on soovitatav toimida järgnevalt:

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Soovitused
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või hüpokaltseemia kliiniliste sümptomite olemasolul	Seerumi kaltsiumisisalduse tõstmiseks saab kasutada kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid, D-vitamiini steroole ja/või dialüüsivedeliku kaltsiumisisalduse kohandamist vastavalt kliinilisele hinnangule.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või püsivad hüpokaltseemia sümptomid, hoolimata katsetest suurendada seerumi kaltsiumisisaldust	Vähendada Mimpara annust või lõpetada manustamine.

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Soovitused
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või püsivad hüpokaltseemia sümptomid ja D-vitamiini annust ei saa suurendada	Lõpetada Mimpara manustamine kuni seerumi kaltsiumisisaldus jõuab tasemele 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ja/või hüpokaltseemia sümptomid on lahenenud. Ravi taasalustamisel tuleb kasutada järgmist madalamat Mimpara annust.

Lapsed

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus peab enne Mimpara esimese annuse manustamist olema vanusespetsiifilise referentsvahemiku ülaosas või sellest suurem ning seda peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.4). Kaltsiumisisalduse normvahemik võib erineda, sõltudes kohaliku labori kasutatavast meetodist ja lapse vanusest.

Lastel vanuses ≥ 3 kuni < 18 aastat on soovitatav alustusannus ≤ 0,20 mg/kg üks kord ööpäevas patsiendi kuivkaalu alusel (vt tabel 1).

Annust võib suurendada, et saavutada iPTH soovitud eesmärkvahemikku. Annust tuleb suurendada astmeliselt, järgides olemasolevaid järjestikuseid annustamistasemeid (vt tabel 1) mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Annust võib suurendada maksimaalse annuseni 2,5 mg/kg/ööpäevas, ületamata ööpäevast koguannust 180 mg.

Tabel 1. Mimpara ööpäevased annused lastel

Patsiendi kuivkaal (kg)	Alustusannus (mg)	Olemasolevad järjestikused annustamistasemed (mg)
10 kuni < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 ja 15
≥ 12,5 kuni < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 ja 30
≥ 25 kuni < 36	5	5, 10,15, 30 ja 60
≥ 36 kuni < 50		5, 10,15, 30, 60 ja 90
≥ 50 kuni < 75	10	10,15, 30, 60, 90 ja 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 ja 180

Annuse kohandamine PTH taseme alusel

PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast Mimpara manustamist ja iPTH taset tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Mimpara'ga ravi alustamist või annuse kohandamist.

iPTH taseme alusel tuleb annust kohandada alljärgnevalt:

- kui iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), langetage Mimpara annus madalamale järgmisele annusetasemele;
- kui iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), lõpetage ravi Mimpara'ga; taasalustage Mimpara manustamist madalamal järgmisel annusetasemel, kui iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Kui ravi Mimpara'ga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustage ravi soovitatava alustusannusega.

Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel

Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Mimpara'ga või annuse kohandamist.

Pärast säilitusannuse saavutamist on soovitatav seerumi kaltsiumisisaldust mõõta üks kord nädalas. Seerumi kaltsiumisisaldus peab lastel jääma normvahemikku. Kui seerumi kaltsiumisisaldus langeb normvahemikust allapoole või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, tuleb annust sobivalt kohandada, nagu on näidatud allolevas tabelis 2:

Tabel 2. Annuse kohandamine lastel vanuses ≥ 3 kuni < 18 aastat

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Annustamissoovitused
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on vanusespetsiifilise normi alumisel piiril või madalam, <u>või</u> ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, sõltumata kaltsiumisisaldusest.	Peatage ravi Mimpara'ga.* Manustage kaltsiumpreparaate, kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid ja/või D-vitamiini steroole vastavalt kliinilisele näidustusele.
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on üle vanusespetsiifilise normi alampiiri, <u>ja</u> hüpokaltseemia sümptomid on lahenenud.	Taasalustage ravi madalamal järgmisel annusetasemel. Kui ravi Mimpara'ga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustage ravi soovitatava alustusannusega. Kui patsient manustas enne ravi katkestamist madalaimat annust (1 mg/ööpäevas), taasalustage sama annusega (1 mg/ööpäevas).

*Kui annustamine on peatatud, tuleb mõõta seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust 5...7 päeva jooksul

Mimpara ohutus ja efektiivsus sekundaarse hüperparatüreoosi ravis lastel vanuses kuni 3 aastat ei ole tõestatud. Andmed on ebapiisavad.

Üleminek etelkaltsetiidilt Mimpara'le

Üleminekut etelkaltsetiidilt Mimpara'le ning selleks vajalikku väljauhteperioodi ei ole patsientidel uuritud. Etelkaltsetiidiga ravi katkestanud patsientidel ei tohi ravi Mimpara'ga alustada enne, kui on läbi viidud vähemalt kolm järjestikust hemodialüüsiotseduuri ning seejärel mõõdetud seerumi kaltsiumisisaldust. Enne ravi alustamist Mimpara'ga tuleb veenduda, et seerumi kaltsiumisisaldus jääb normväärtuste piiridesse (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüreoos

Täiskasvanud ja eakad (> 65 aasta)

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg kaks korda ööpäevas. Mimpara annust peab tiitrima 2...4 nädalaste vahedega vastavalt järgnevusskeemile 30 mg kaks korda ööpäevas, 60 mg kaks korda ööpäevas, 90 mg kaks korda ööpäevas ja 90 mg kolm kuni neli korda ööpäevas, lähtuvalt vajadusest vähendada seerumi kaltsiumisisaldust normväärtuse ülemise piirini või alla selle. Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne annus 90 mg neli korda ööpäevas.

Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Mimpara'ga või annuse kohandamist. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma üks kord 2...3 kuu jooksul. Pärast maksimaalse annuse saavutamist tiitrimisel peab seerumi kaltsiumisisaldust perioodiliselt kontrollima. Kui kliiniliselt oluline seerumi kaltsiumisisalduse langus ei ole püsiv, peab kaaluma Mimpara manustamise lõpetamist (vt lõik 5.1).

Lapsed

Mimpara ohutus ja efektiivsus kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja primaarse hüperparatüreoosi ravis lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Algannust ei ole vaja muuta. Mõõduka kuni tõsise maksakahjustusega patsientide ravimisel Mimpara'ga peab olema ettevaatlik ning annuse tiitrimisel ja ravi jätkudes peab ravi hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid peab alla neelama tervelt ja neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Mimpara't on soovitatav võtta koos toiduga või vahetult pärast sööki, sest uuringud on näidanud, et tsinakaltseedi biosaadavus suureneb võtmisel koos toiduga (vt lõik 5.2).

Mimpara on saadaval ka graanulitena lastele kasutamiseks. Lapsed, kelle raviannus on väiksem kui 30 milligrammi või kes ei ole suutelised tablette neelama, peavad võtma Mimpara graanuleid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Hüpokaltseemia (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seerumi kaltsiumisisaldus

Mimpara'ga ravitud täiskasvanutel ja lastel on teatatud hüpokaltseemiaga seotud eluohtlikest juhtudest ja surmajuhtudest. Hüpokaltseemia ilmingute hulka kuuluvad paresteesiad, müalgia, tõmbused, tetaania ja krampid. Seerumi kaltsiumisisalduse langus võib pikendada QT-intervalli, mis võib põhjustada ventrikulaarset arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale. Tsinakaltseediga ravitud patsientidel on teatatud QT-intervalli pikendamise ja ventrikulaarse arütmia juhtudest (vt lõik 4.8). Kui patsiendil on QT-intervalli pikendamise teised ohutegurid nagu teadaolev kaasasündinud pika QT sündroom või kaasuv ravi QT-intervalli pikendamist põhjustavate ravimitega, peab olema ettevaatlik.

Tsinakaltseet langetab seerumi kaltsiumisisaldust, mistõttu peab patsiente hoolega jälgima hüpokaltseemia tekke suhtes (vt lõik 4.2). Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Mimpara'ga või annuse kohandamist.

Täiskasvanud

Ravi Mimpara'ga ei tohi alustada patsientidel, kellel seerumi kaltsiumisisaldus (korrigeeritud albumiini suhtes) on normvahemiku alampiirist väiksem.

Ligikaudu 30% kroonilise neeruhaigusega, dialüüsravil olevatest patsientidest, kellele manustati Mimpara't, oli seerumi kaltsiumisisaldus vähemalt ühel korral alla 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Lapsed

Sekundaarse hüperparatüreoosi ravi Mimpara'ga tohib alustada ainult lastel vanuses ≥ 3 aastat, kes saavad dialüüsravi terminaalset neerupuudulikkuse tõttu ning kelle sekundaarne hüperparatüreoos ei ole standardraviga adekvaatselt ravitav ja seerumi kaltsiumisisaldus referentsvahemiku ülaosas või sellest suurem.

Seerumi kaltsiumisisaldust ja patsiendi ravikoostööd tuleb ravi ajal tsinakaltseediga hoolega jälgida (vt lõik 4.2). Kui on kahtlus halvale ravikoostööle, ärge alustage ravi tsinakaltseediga ega suurendage annust.

Enne ravi alustamist tsinakaltseediga ja ravi ajal kaaluge raviga seotud ohte ning kasu ja patsiendi suutlikkust täita hüpokaltseemia jälgimise soovitusi ning hallata riski.

Teavitage lapsi ja/või nende hooldajaid hüpokaltseemia sümptomitest ja seerumi kaltsiumisisalduse jälgimise juhiste järgimise tähtsusest ning annustamisest ja manustamisviisist.

Dialüüsiravi mittesaavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Tsinakaltseet ei ole näidustatud dialüüsravi mittesaavatele kroonilise neeruhaigusega patsientidele. Uuringud on näidanud, et dialüüsravi mittesaavatel täiskasvanud, kroonilise neeruhaigusega patsientidel on tsinakaltseediga ravimisel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks (seerumi kaltsiumisisaldus < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), võrreldes dialüüsravi saavate, kroonilise neeruhaigusega patsientidega, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Krambid

Mimpara'ga ravitud patsientidel on teatatud krambijuhtudest (vt lõik 4.8). Seerumi kaltsiumisisalduse märkimisväärne langus suurendab krambivalmidust. Seetõttu tuleb Mimpara'ga ravitavatel patsientidel hoolikalt jälgida seerumi kaltsiumisisaldust, eriti patsientidel, kellel on varem olnud krambihooge.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine

On teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise juhtudest kahjustatud südamealatlusega patsientidel, mille põhjuslikku seost tsinakaltseediga ei saa täielikult välistada ja mille teket võib vahendada seerumi kaltsiumisisalduse langus (vt lõik 4.8).

Teiste ravimitega koosmanustamine

Peab olema ettevaatlik, manustades Mimpara't patsientidele, kes võtavad teisi ravimeid, mis teadaolevalt langetavad seerumi kaltsiumisisaldust. Jälgige hoolikalt seerumi kaltsiumisisaldust (vt lõik 4.5).

Mimpara'ga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi. Samaaegne manustamine võib põhjustada rasket hüpokaltseemiat.

Üldine

Kui PTH tase on püsivalt langetatud ligikaudu 1,5 korda allapoole normväärtuse ülapiiri iPTH laboratoorse näidu alusel, võib tekkida adünaamiline luuhaigus. Kui Mimpara'ga ravitavate patsientide PTH tase seerumis langeb allapoole soovituslikku sihtväärtust, peab Mimpara ja/või D-vitamiini steroolide annust vähendama või ravi lõpetama.

Seerumi testosteroonisisaldus

Terminaalse neerupuudulikkusega patsientide seerumi testosteroonisisaldus on tihti allpool normaalset vahemikku. Dialüüsravi saavate täiskasvanud, terminaalse neerupuudulikkusega patsientidega teostatud kliinilises uuringus langes pärast 6. ravikuud Mimpara'ga ravitud patsientide vaba testosterooni sisalduse mediaanväärtus 31,3% ja platseeboravi saanutel 16,3%. Selle uuringu avatud jätku-uuringus ei esinenud Mimpara'ga ravitud patsientidel vaba ja kogu testosterooni kontsentratsioonide edasist langust 3 aasta jooksul. Seerumi testosteroonisisalduse languse kliiniline olulisus ei ole teada.

Maksakahjustus

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega (Child-Pugh klassifikatsioon) patsientidel võib tsinakaltseedi sisaldus vereplasmas olla 2...4 korda kõrgem, mistõttu nende patsientide ravimisel Mimpara'ga peab olema ettevaatlik ja ravi hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teadaolevalt seerumi kaltsiumisisaldust vähendavad ravimid

Mimpara samaaegsel manustamisel teiste ravimitega, mis teadaolevalt langetavad seerumi kaltsiumisisaldust, võib hüpokaltseemia oht suurenedada (vt lõik 4.4). Mimpara'ga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju tsinakaltseedile

Tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP3A4 abil. Koosmanustamine CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas põhjustas tsinakaltseedi kontsentratsiooni ligikaudu 2-kordset suurenemist. Kui Mimpara'ga ravitaval patsiendil alustatakse või lõpetatakse samaaegne ravi selle ensüümi tugevatoimelise inhibiitoriga (nt ketokonasool, itrakonasool, telitromütsiin, vorikonasool, ritonaviir) või indutseerijaga (nt rifampitsiin), võib osutada vajalikuks Mimpara annuse kohandamine.

In vitro andmed on näidanud, et tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP1A2 vahendusel. Suitsetamine indutseerib CYP1A2; tsinakaltseedi kliirens oli suitsetajatel 36%...38% kiirem kui mitesuitsetajatel. CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) mõju tsinakaltseedi kontsentratsioonile vereplasmas ei ole uuritud. Annuse kohandamine võib osutada vajalikuks, kui patsient hakkab suitsetama või loobub suitsetamisest või kui samal ajal alustatakse või lõpetatakse ravi tugevatoimeliste CYP1A2 inhibiitoritega.

Kaltsiumkarbonaat: koosmanustamine kaltsiumkarbonaadiga (ühekordne annus 1500 mg) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Sevelamer: koosmanustamine sevelameriga (2400 mg kolm korda ööpäevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Pantoprasool: koosmanustamine pantoprasooliga (80 mg üks kord ööpäevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Tsinakaltseedi mõju teistele ravimitele

Ensüüm P450 2D6 (CYP2D6) abil metaboliseeruvad ravimid. Tsinakaltseet on CYP2D6 tugevatoimeline inhibiitor. Individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimite (nt flekainiid, propafenoon, metoprolol, desipramiin, nortriptüliin, klomipramiin) samaaegsel manustamisel Mimpara'ga võib olla vajalik nende annuse kohandamine.

Desipramiin: tsinakaltseet, manustatuna 90 mg üks kord ööpäevas samaaegselt 50 mg desipramiiniga, tritsüklilise antidepressandiga, mis metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel, suurendas väljendunud CYP2D6 metabolismiga isikutel desipramiini saadavust 3,6 korda (90% usaldusvahemik 3,0; 4,4).

Dekstrometorfaan: 50 mg tsinakaltseedi korduv manustamine suurendas CYP2D6 väljendunud aktiivsusega isikutel 30 mg dekstrometorfaani (metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel) AUC-d kuni 11 korda.

Varfariin: tsinakaltseedi korduvad suukauselt manustatud annused ei mõjutanud varfariini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (protrombiini aja ja VII hüübimisfaktori mõõtmiste alusel).

Tsinakaltseedi mõju puudumine R- ja S-varfariini farmakokineetikale ning autoinduktsiooni puudumine korduvmanustamisel patsientidele näitab, et tsinakaltseet ei indutseeri inimesel CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9.

Midasolaam: tsinakaltseedi (90 mg) koosmanustamine suukaudse midasolaamiga (2 mg), mis on CYP3A4 ja CYP3A5 substraadiks, ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat. Nende andmete alusel võib arvata, et tsinakaltseet ei mõjuta nende ravimklasside farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP3A5 poolt, näiteks teatud immuunosupressandid, sealhulgas tsüklosporiin ja takroliimus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilisi andmeid tsinakaltseedi manustamise kohta rasedatele ei ole. Loomuuringud ei näidanud otsesest kahjulikku mõju rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Uuringutes tiinete rottide ja küülikutega ei täheldatud embrüo-/fetotoksilisust, välja arvatud loote kehakaalu vähenemine seoses toksilisusega emasloomale (vt lõik 5.3). Mimpara't võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tsinakaltseet eritub inimese rinnapiima. Tsinakaltseet eritub lakteerivate rottide piima kõrge piima/vereplasma suhtega. Pärast hoolikat kasu/riski hindamist peab otsustama, kas lõpetada rinnapiimaga toitmine või ravi Mimpara'ga.

Fertiilsus

Tsinakaltseedi mõju kohta fertiilsusele ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsetes mõju fertiilsusele puudus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mimpara'ga ravitavatel patsientidel on teatatud pööratustundest ja krampihoogudest, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusprofiili kokkuvõte

Sekundaarne hüperparatüreoos, kõrvalkilpnäärmeakatsinoom ja primaarne hüperparatüreoos

Olemasolevate andmete põhjal patsientide kohta, kellele manustati tsinakaltseeti platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringutes, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks iiveldus ja oksendamine. Iiveldus ja oksendamine olid enamikul patsientidest raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja mööduvad. Peamisteks kõrvaltoimeteks, mille tõttu ravi katkestati, olid iiveldus ja oksendamine.

b) Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mis põhjuslikkuse parima tõendus põhise hindamise alusel on vähemalt potentsiaalselt seotud tsinakaltseediga platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringutes, on loetletud allpool, kasutades tavapäraselt jaotust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Kõrvaltoimete esinemissagedused kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on järgmised:

MedDRA organsüsteemi klassid	Esinemissagedus uuritavatel	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Sage [*]	Ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetuse ja toitumise häired	Sage	Anoreksia Söögiisu langus
Närvisüsteemi häired	Sage	Krambid [†] Pööratustunne Paresteesia Peavalu
Südame häired	Teadmata [*]	Süvenev südamepuudulikkus [†] QT-intervalli pikenedamine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemia [†]
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon Düspnoe Kõha
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus Oksendamine
	Sage	Düspepsia Diarröa Kõhuvalu Ülakõhu valu Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia Lihaskrambid Seljavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia
Uuringud	Sage	Hüpokaltseemia [†] Hüperkaleemia Testosterooni taseme langus [†]

[†]vt lõik 4.4

^{*}vt lõik c

c) Valitud kõrvaltoime kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid

Mimpara turuletulekujärgse kasutamise käigus on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sh angioödeemi ja urtikaariat. Olemasolevate andmete alusel ei saa määrata üksikute eelisterminite, sh angioödeemi ja urtikaaria, esinemissagedust.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine

Turuletulekujärgse ohutusseire käigus on kahjustatud südamealusega patsientidel, keda raviti tsinakaltseediga, teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise idiosünkraatsetest juhtudest, mille esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel määrata.

QT-intervalli pikenemine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale

Mimpara turuletulekujärgse kasutamise käigus on sekundaarselt hüpokaltseemiale täheldatud QT-intervalli pikenemist ja ventrikulaarset arütmiaid, mille esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel määrata (vt lõik 4.4).

d) Lapsed

Mimpara ohutust sekundaarse hüperparatüreoosi ravis terminaalse neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel on hinnatud kahes juhuslikustatud kontrolliga uuringus ja ühes kontrollrühmata uuringus (vt lõik 5.1). Kõikide laste hulgas, keda kliinilistes uuringutes raviti tsinakaltseediga, oli kokku 19 uuritavaid (24,1%; 64,5 juhtu 100 patsient-aasta kohta) vähemalt üks hüpokaltseemia kõrvaltoimejuht. Kliinilises uuringus lastega teatati raske hüpokaltseemiaga patsiendi surmast (vt lõik 4.4).

Lapsi võib Mimpara'ga ravida ainult siis, kui oodatav kasu õigustab võimalikku ohtu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dialüüsravi saavatele täiskasvanud patsientidele on manustatud annuseid kuni 300 mg üks kord ööpäevas ilma soovimatute toimeteta. Kliinilises uuringus määrati dialüüsravi saavale lapsele ööpäevase annusena 3,9 mg/kg, mis põhjustas järgnevalt kerget kõhuvalu, iiveldust ja oksendamist.

Mimpara üleannus võib põhjustada hüpokaltseemiat. Üleannuse korral peab patsiente jälgima hüpokaltseemia nähtude ja sümptomide tekke suhtes ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Hemodialüüs ei ole üleannuse ravis efektiivne, sest tsinakaltseet seondub suurel määral valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumi homöostaas, kõrvalkilpnäärme talitlust pärssivad ained, ATC-kood: H05BX01.

Toimemehhanism

Kõrvalkilpnäärme pearakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni peamiseks regulaatoriks. Tsinakaltseet on kaltsimimeetiline aine, mis langetab otseselt PTH taset, vähendades kaltsiumtundlike retseptorite tundlikkust ekstratsellulaarse kaltsiumi suhtes. PTH taseme langusega kaasneb kaltsiumi kontsentratsiooni langus seerumis.

PTH taseme langus on korrelatsioonis tsinakaltseedi kontsentratsiooniga.

Pärast püsitasakaalu saavutamist püsib kaltsiumi kontsentratsioon seerumis konstantsena kogu manustamisintervalli jooksul.

Sekundaarne hüperparatüreoos

Täiskasvanud

Dialüüsravi saavate, terminaalse neerupuudulikkusega patsientidega (n = 1136), kellel oli ravimata sekundaarne hüperparatüreoos, teostati topeltpime-meetodil kolm 6-kuulist platseebikontrolliga

uuringut. Demograafilised ja lähteseisundi näitajad olid representatiivsed sekundaarse hüperparatüreoosiga, dialüüsravi saavate patsientide populatsiooni suhtes. iPTH kontsentratsiooni keskmine lähteväärtus 3 uuringu kohta oli tsinakaltseedi rühmas 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja platseeborühmas 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66% patsientidest manustati uuringu alates D-vitamiini steroole ja > 90% manustati fosfaate siduvaid preparaate. Võrreldes standardravi saanud platseeborühmaga täheldati tsinakaltseedi rühmas iPTH, seerumi kaltsium-fosfor produkti (Ca x P), kaltsiumi ja fosfori kontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist kõigis kolmes uuringus. Kõigis kolmes uuringus saavutati esmane lõppeesmärk (patsientide osakaal, kelle iPTH \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) tsinakaltseedi rühmas 41%, 46% ja 35% patsientidest, võrreldes platseeborühma patsientidega vastavalt 4%, 7%, and 6%. Ligikaudu 60% tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati iPTH taseme langus \geq 30% ja see efekt oli sarnane kogu iPTH lähteväärtuste spektri ulatuses. Ca x P, kaltsiumi ja fosfori kontsentratsioonide keskmine vähenemine oli vastavalt 14%, 7% ja 8%.

iPTH ja Ca x P kontsentratsioonide vähenemine oli püsiv 12-kuulise ravi vältel. Tsinakaltseet langetas iPTH, Ca x P, kaltsiumi ja fosfori taset sõltumata iPTH või Ca x P lähteväärtusest, dialüüsimetodist (peritoneaal- v hemodialüüs), dialüüsi kestusest ja sellest kas D-vitamiini steroole manustati või ei.

PTH kontsentratsiooni langus oli seotud luu ainevahetuse markerite kontsentratsiooni mitteolulise langusega (luuspetsiifiline alkaalne fosfataas, N-telopeptiid, luukoe uuenemine ja luufibroos). 6...12 kuuliste uuringute ühendatud andmete *post-hoc* analüüsis oli Kaplan-Meyeri meetodil hinnanguliselt tsinakaltseedi rühmas oluliselt vähem luumurde ja paratüroiddeektoomiat kui kontrollrühmas.

Uuringud dialüüsravi mittesaavate kroonilise neeruhaiguse ja sekundaarse hüperparatüreoosiga patsientidega näitasid, et tsinakaltseet langetas PTH taset samal määral, kui dialüüsravi saavatel terminaalne neerupuudulikkusega ja sekundaarse hüperparatüreoosiga patsientidel. Predialüütilise neerupuudulikkusega patsientide ravi efektiivsus, ohutus, optimaalsed annused ja ravieesmärgid on siiski kindlaks tegemata. Nimetatud uuringud näitavad, et tsinakaltseediga ravitud dialüüsravi mittesaavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks kui dialüüsravi saavatel terminaalne neeruhaigusega patsientidel, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

EVOLVE (ingl *E*valuation Of *C*inacalcet *T*herapy to Lower *C*ardio*V*ascular *E*vents) oli randomiseeritud, topeltpimemetodil kliiniline uuring, milles võrreldi tsinakaltseeti platseeboga, mistahes põhjusel suremuse ja südame-veresoonkonna haigusjuhtude riski vähendamisel 3883 sekundaarse hüperparatüreoosiga, dialüüsravi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsiendil. Uuring ei saavutanud esmast eesmärki – näidata mistahes põhjusel suremuse või südame-veresoonkonna haigusjuhtude, sh müokardi infarkt, hospitaliseerimine stenokardia, südamepuudulikkuse või perifeerse veresoonkonna haigusjuhud, tekkeriski vähenemist (HR 0,93; 95% CI: 0,85; 1,02; p = 0,112). Teiseses analüüsis, pärast lähteparameetrite kohandamist, oli esmase liitlumisnäitaja riskide suhe HR 0,88; 95% CI: 0,79; 0,97.

Lapsed

Mimpara efektiivsust ja ohutust sekundaarse hüperparatüreoosi ravis terminaalne neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel on hinnatud kahes juhulikustatud kontrolliga uuringus ja ühes kontrollrühmata uuringus.

Uuring 1 oli topeltpimemetodil platseebokontrolliga uuring, milles 43 patsienti vanuses 6 kuni < 18 aastat juhulikustati saama ravi tsinakaltseediga (n = 22) või platseebot (n = 21). Uuring koosnes 24-nädalasest annuse tiitrimise perioodist, millele järgnes 6-nädalane efektiivsuse hindamise faas ja 30 nädalat avatud jätku-uuringut. Keskmine vanus uuringu alguses oli 13 (vahemikus 6 kuni 18) aastat. Enamik patsiente (91%) sai uuringut alustades ravi D-vitamiini steroolidega. iPTH keskmine (SD-standardhälve) kontsentratsiooni uuringu alguses oli tsinakaltseedirühmas 757,1 (440,1) pg/ml ja platseeborühmas 795,8 (537,9) pg/ml. Keskmine (SD) seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus uuringu alguses oli tsinakaltseedirühmas 9,9 (0,5) mg/dl ja platseeborühmas 9,9 (0,6) mg/dl. Tsinakaltseedi keskmine maksimaalne ööpäevane annus oli 1,0 mg/kg/ööpäev.

Esmase tulemusnäitaja (iPTH keskmise kontsentratsiooni langus vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis 25...30. nädalal) saavutanud patsientide osakaal oli tsinakaltseedirühmas 55% ja platseeborühmas 19,0% ($p = 0,02$). Seerumi keskmine kaltsiumisisaldus efektiivsuse hindamise faasis oli tsinakaltseedirühmas normvahemikus. Uuring lõpetati varem raskest hüpokaltseemiast tingitud surmajuhtumi tõttu tsinakaltseedirühmas (vt lõik 4.8).

Uuring 2 oli avatud uuring, milles 55 patsienti vanuses 6 kuni < 18 aastat (keskmine 13 aastat) juhuslikustati saama ravi tsinakaltseediga lisaks standardravile ($n = 27$) või ainult standardravi ($n = 28$). Enamik patsiente (75%) sai uuringut alustades ravi D-vitamiini steroididega. iPTH keskmine (SD-standardhälve) kontsentratsiooni uuringu alguses oli tsinakaltseedi ja standardravi rühmas 946 (635) pg/ml ja ainult standardravi rühmas 1228 (732) pg/ml. Keskmine (SD) seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus uuringu alguses oli tsinakaltseedi ja standardravi rühmas 9,8 (0,6) mg/dl ja ainult standardravi rühmas 9,8 (0,6) mg/dl. 25 uuritavale manustati vähemalt üks annus tsinakaltseedi ja tsinakaltseedi keskmine maksimaalne ööpäevane annus oli 0,55 mg/kg/ööpäev. Uuring ei saavutanud esmast tulemusnäitajat (iPTH keskmise kontsentratsiooni langus vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis 17...20. nädalal). iPTH keskmise kontsentratsiooni languse vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis saavutati 22% patsientidest tsinakaltseedi ja standardravi rühmas ja 32% patsientidest ainult standardravi rühmas.

Uuring 3 oli 26-nädalane avatud kontrollrühmata ohutusuuring patsientidega vanuses 8 kuud kuni < 6 aastat (keskmine vanus 3 aastat). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes said samaaegset ravi ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad korrigeeritud QT-intervalli. Keskmine kuivkaal uuringu alguses oli 12 kg. Tsinakaltseedi algannus oli 0,20 mg/kg. Enamik patsiente (89%) sai uurigut alustades ravi D-vitamiini steroididega.

17 patsiendile manustati vähemalt üks annus tsinakaltseedi ja 11 läbisid vähemalt 12-nädalase ravi. Ühelgi patsiendil vanuses 2...5 aastat ei ei olnud seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus $< 8,4$ mg/dl (2,1 mmol/l). iPTH kontsentratsioon langes $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega 71% uuritavatest (12 patsiendil 17-st).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüreoos

Ühes uuringus manustati tsinakaltseedi 46 täiskasvanud patsiendile (29 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga ning 17 primaarse hüperparatüreoosi ja raske hüperkaltseemiaga patsienti, kellel paratüreoidektoomia ebaõnnestus või oli vastunäidustatud) 3 aasta jooksul (keskmiselt 328 päeva kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidele ja keskmiselt 347 päeva primaarse hüperparatüreoosiga patsientidele). Tsinakaltseedi annus varieerus vahemikus 30 mg kaks korda päevas kuni 90 mg neli korda päevas. Esmase tulemusnäitaja alusel langes kaltsiumi kontsentratsioon seerumis ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes seerumi keskmine kaltsiumisisaldus tasemelt 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) tasemele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), primaarse hüperparatüreoosiga patsientidel langes seerumi kaltsiumisisaldus tasemelt 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) tasemele 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). 18 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsiendil 29-st (62%) ja 15 primaarse hüperparatüreoosiga uuritaval 17-st (88%) saavutati seerumi kaltsiumisisalduse langus ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

28-nädalane platseebokontrolliga uuring hõlmas 67 primaarse hüperparatüreoosiga täiskasvanud patsienti, kes vastasid paratüreoidektoomia kriteeriumitele kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsiooni alusel seerumis $> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol), kuid $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), kuid paratüreoidektoomia ei olnud võimalik. Ravi tsinakaltseediga alustati annusega 30 mg kaks korda ööpäevas ja tiitriti annuseni, et hoida kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis normväärtuste piirides. Märksa suuremal määral tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) ja kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis langes lähteväärtusest ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 75,8% versus 0% ja 84,8% versus 5,9%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Mimpara suukaudset manustamist saavutatakse tsinakaltseedi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 2...6 tunniga. Uuringutevaheliste võrdluste põhjal on tsinakaltseedi maksimaalne biosaadavus tühja kõhuga isikutel hinnanguliselt ligikaudu 20%...25%. Toiduga koos võetuna suureneb tsinakaltseedi biosaadavus ligikaudu 50%...80%. Tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas suureneb sõltumata toidu rasvasisaldusest.

Üle 200 mg annuste korral oli imendumine küllastuv, tõenäoliselt halva lahustumise tõttu.

Jaotumine

Jaotusruumala on suur (ligikaudu 1000 liitrit), mis viitab ulatuslikule jaotumisele. Tsinakaltseet seondub ligikaudu 97% vereplasma valkudega ning jaotub minimaalselt erütrotsüütides.

Pärast imendumist langeb tsinakaltseedi kontsentratsioon bifaasiliselt, algse poolväärtusajaga 6 tundi ja lõpp-poolväärtusajaga 30...40 tundi. Tsinakaltseedi püsitasakaal saavutatakse 7 päeva jooksul, minimaalse akumulatsiooniga. Tsinakaltseedi farmakokineetika ajaga ei muutu.

Biotransformatsioon

Tsinakaltseet metaboliseerub mitmete ensüümide vahendusel, peamiselt CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2 osalus on kliiniliselt kirjeldamata). Peamised tsirkuleerivad metaboliidid on inaktiivsed.

In vitro andmete põhjal on tsinakaltseet CYP2D6 tugev inhibiitor, kuid ei inhibeeri kliiniliste kontsentratsioonide korral teisi CYP ensüüme, sealhulgas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4, ning ei indutseeri CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritumine

Pärast radioisotoobiga märgistatud 75 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele metaboliseerus tsinakaltseet kiiresti oksüdatsiooni teel, millele järgnes konjugatsioon. Radioaktiivsus elimineerus peamiselt erituses neerude kaudu. Ligikaudu 80% annusest eritus uriiniga ja 15% roojaga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusvahemikus 30...180 mg üks kord ööpäevas suurenevad tsinakaltseedi AUC ja C_{max} peaaegu lineaarselt.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Varsti pärast manustamist hakkab PTH langema kuni saavutab madalseisu ligikaudu 2...6 tundi pärast manustamist, korrelatsioonis tsinakaltseedi C_{max} -iga. Seejärel, kuivõrd tsinakaltseedi tase hakkab langema, tõuseb PTH tase kuni 12 tundi pärast manustamist, misjärel PTH supressioon jääb ligikaudu konstantseks kuni ühekordse ööpäevase manustamisintervalli lõpuni. Mimpara kliinilistes uuringutes mõõdeti PTH taset manustamisintervalli lõpus.

Eakad. Vanusega seotud olulisi erinevusi tsinakaltseedi farmakokineetikas ei ole.

Neerupuudulikkus. Tsinakaltseedi farmakokineetika kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega, samuti hemodialüüsravi või peritoneaaldislüüsravi saavatel patsientidel on võrreldav tervete vabatahtlike omaga.

Maksapuudulikkus. Kerge maksakahjustus ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat märkimisväärselt. Mõõduka raskusastmega maksakahjustusega isikutel oli tsinakaltseedi AUC

ligikaudu 2 korda kõrgem ja raskekujulise maksakahjustusega isikutel ligikaudu 4 korda kõrgem. Tsinakaltseedi keskmine poolväärtusaeg pikenes mõõduka raskusastmega maksakahjustusega patsientidel 33% ja raskekujulise maksakahjustusega patsientidel 70%. Maksatalitlus ei mõjuta tsinakaltseedi seondumist valkudega. Kuna annuse tiitrimine ohutus- ja efektiivsusparameetrite põhjal on individuaalne, ei ole annuse muutmine maksakahjustuse korral vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu. Tsinakaltseedi kliirens võib naistel olla madalam kui meestel. Kuna annuse tiitrimine on individuaalne, ei ole patsiendi soost tulenev annuse muutmine vajalik.

Lapsed. Tsinakaltseedi farmakokineetikat on uuritud terminaalne neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel vanuses 3...17 aastat. Pärast tsinakaltseedi manustamist ühe või mitme annusena ööpäevas olid tsinakaltseedi kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max} ja AUC, pärast kohandamist annuse ja kehakaalu suhtes) sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Demograafiliste näitajate mõju hindamiseks tehti populatsiooni farmakokineetika analüüs. Analüüs näitas, et vanus, sugu, rass, kehapiindala ja -kaal ei mõjuta oluliselt tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Suitsetamine. Tsinakaltseedi kliirens on suitsetajatel kõrgem kui mitesuitsetajatel tõenäoliselt CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induktsiooni tõttu. Kui patsient loobub suitsetamisest või hakkab suitsetama, võib tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas muutuda ning võib osutada vajalikuks annuse muutmine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsinakaltseet ei olnud teratogeenne manustatuna küülikutele annuses, mis AUC põhjal moodustas 0,4 inimese annust sekundaarse hüperparatüreoosi korral (180 mg päevas). Mitte-teratogeenne annus rottidele oli AUC põhjal 4,4 inimese annust sekundaarse hüperparatüreoosi korral. Inimese annust 180 mg/päevas 4 korda ületanud annused ei mõjutanud emas- ega isasloomade viljakust (360 mg päevast annust saava väikese patsientide populatsiooni puhul on ohutuspiiriks ligikaudu pool ülaltoodust).

Suurima annuse korral ilmnes tiinetel rottidel vähene kehakaalu langus ja söömise vähenemine. Rottidel täheldati loote kaalu langust annuste korral, mis põhjustasid emasloomal hüpokaltseemiat. Tsinakaltseet läbis küülikutel platsentaarbarjääri.

Tsinakaltseedil ei ilmnenud mingit genotoksilist või kartsinogeenset potentsiaali. Toksikoloogilistes uuringutes kindlaks tehtud ohutusvahemik on väike loomudelites täheldatud annust piirava hüpokaltseemia tõttu. Toksikoloogilistes ja kartsinogeneesi uuringutes korduvate annuste manustamisel närilistele täheldati katarakti ja läätse hägunemise teket, kuid seda ei täheldatud koerte ja ahvide puhul ega kliinilistes uuringutes, mille käigus jälgiti katarakti teket. Teadaolevalt tekib närilistel katarakt hüpokaltseemia tagajärjel.

In vitro uuringutes olid serotoniini transporteri ja K_{ATP} kanalite IC_{50} väärtused vastavalt 7 ja 12 korda kõrgemad kaltsiumitundliku retseptori EC_{50} väärtusest samades eksperimentaalsetes tingimustes. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid tsinakaltseedi potentsiaalset mõju neile teistele sihtmärkidele ei saa välistada.

Toksilisusuuringus noorte koertega täheldati seerumi kaltsiumisisalduse langusest tingitud treemorit, oksendamist, kehakaalu langust ja kaaluiibe aeglustumist, erütrotsüütide massi vähenemist, luutiheduse kergest langust, pöörduvat pikkade toruluude kasvuplaatide laienemist ja histoloogilisi lümfoideid muutusi (piirdunult rindkereõõnes ja sellest tingitud kroonilist oksendamist). Kõiki neid toimeid täheldati süsteemse saadavuse korral, mis on AUC alusel ligikaudu võrdne süsteemse saadavusega maksimaalse annuse manustamisel sekundaarse hüperparatüreoosiga patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Karnaubavaha

Opadry II roheline: (laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), glütserooltriatsetaat, FD&C sinine (E132), kollane raudoksiid (E172))

Opadry värvitu: (hüpromelloos, makrogool)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blister: 5 aastat.

Pudel: 5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 tabletti Aclar/PVC/PVAc/alumiiniumblistris. Pakendi suurused: 1 blister (14 tabletti), 2 blistris (28 tabletti) või 6 blistris (84 tabletti) pakis.

Karpi pakitud suure tihedusega polüetüleenist (*High Density Polyethylene*, HDPE) pudel koos puuvillast vatirulliga ning lapsekindla polüpropüleenist korgiga, millel on isoleertihend. Iga pudel sisaldab 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/001 – 30 mg karp 14 tabletiga
EU/1/04/292/002 – 30 mg karp 28 tabletiga
EU/1/04/292/003 – 30 mg karp 84 tabletiga
EU/1/04/292/004 – 30 mg pudel 30 tabletiga
EU/1/04/292/005 – 60 mg karp 14 tabletiga
EU/1/04/292/006 – 60 mg karp 28 tabletiga
EU/1/04/292/007 – 60 mg karp 84 tabletiga
EU/1/04/292/008 – 60 mg pudel 30 tabletiga
EU/1/04/292/009 – 90 mg karp 14 tabletiga
EU/1/04/292/010 – 90 mg karp 28 tabletiga
EU/1/04/292/011 – 90 mg karp 84 tabletiga
EU/1/04/292/012 – 90 mg pudel 30 tabletiga

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. oktoober 2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. september 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 1 mg graanulid avatavas kapslis
Mimpara 2,5 mg graanulid avatavas kapslis
Mimpara 5 mg graanulid avatavas kapslis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 1 mg, 2,5 mg või 5 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Valged kuni valkjad graanulid avatavas kapslis

Mimpara 1 mg graanulid avatavas kapslis

Kapsel koosneb tumerohelist värvi kapslikattest märgistusega „AMG“ ja läbipaistmatust valgest kapslikehast märgistusega „1 mg“.

Mimpara 2,5 mg graanulid avatavas kapslis

Kapsel koosneb sügavkollast värvi kapslikattest märgistusega „AMG“ ja läbipaistmatust valgest kapslikehast märgistusega „2,5 mg“.

Mimpara 5 mg graanulid avatavas kapslis

Kapsel koosneb sinist värvi kapslikattest märgistusega „AMG“ ja läbipaistmatust valgest kapslikehast märgistusega „5 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sekundaarne hüperparatüreos

Täiskasvanud

Sekundaarse hüperparatüreosi ravi terminaalse neerupuudulikkusega dialüüsravi saavatel täiskasvanud patsientidel.

Lapsed

Sekundaarse hüperparatüreosi ravi terminaalse neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel vähemalt 3 aasta vanustel lastel, kellel sekundaarne hüperparatüreos ei ole standardraviga adekvaatselt ravitav (vt lõik 4.4).

Mimpara't võib kasutada osana raviskeemist, millesse võivad asjakohaselt (vt lõik 5.1) kuuluda fosfaate siduvad preparaadid ja/või D-vitamiini steroidid.

Kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja hüperparatüreoosi ravi täiskasvanutel

Hüperkaltseemia vähendamine täiskasvanud patsientidel, kellel on:

- kõrvalkilpnäärme kartsinoom;
- primaarne hüperparatüreosis ja seerumi kaltsiumisisalduse alusel (määratud vastavas ravijuhendis) oleks näidustatud paratüroidektomia, kuid paratüroidektomia ei ole teostatav või on vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sekundaarne hüperparatüreosis

Täiskasvanud ja eakad (> 65 aasta)

Soovitav algannus täiskasvanutele on 30 mg üks kord ööpäevas. Mimpara annust peab tiitrima iga 2...4 nädala järel kuni maksimaalse annuseni 180 mg üks kord ööpäevas, saavutamaks dialüüsipatsientidel parathormooni (PTH) näitaja sihtväärtust 150...300 pg/ml (15,9...31,8 pmol/l) nn intaktse PTH (iPTH) analüüsil. PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast Mimpara annust. Peab lähtuma kehtivatest ravijuhenditest.

PTH väärtust tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Mimpara'ga ravi alustamist või annuse kohandamist. Säilitusravi ajal peab PTH väärtust mõõtma umbes üks kord 1...3 kuu jooksul. PTH jälgimiseks võib kasutada nii intaktse PTH (iPTH) kui ka bio-intaktse PTH (biPTH) mõõtmist; ravi Mimpara'ga ei mõjuta iPTH ja biPTH suhet.

Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust tuleb mõõta ja jälgida ning see peab enne Mimpara esimese annuse manustamist olema võrdne normvahemiku alumise piiriga või sellest suurem (vt lõik 4.4). Kaltsiumisisalduse normvahemik võib erineda, sõltudes kohaliku labori kasutatavast meetodist.

Mimpara annuse tiitrimisel peab sageli ning mitte hiljem kui 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist või annuse muutmist mõõtma seerumi kaltsiumisisaldust. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma ligikaudu üks kord kuus. Kui seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus langeb alla 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja/või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, on soovitatav toimida järgnevalt:

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Soovitused
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või hüpokaltseemia kliiniliste sümptomite olemasolul	Seerumi kaltsiumisisalduse tõstmiseks saab kasutada kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid, D-vitamiini steroole ja/või dialüüsi vedeliku kaltsiumisisalduse kohandamist vastavalt kliinilisele hinnangule.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) ja > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või püsivad hüpokaltseemia sümptomid, hoolimata katsetest suurendada seerumi kaltsiumisisaldust	Vähendada Mimpara annust või lõpetada manustamine.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) või püsivad hüpokaltseemia sümptomid ja D-vitamiini annust ei saa suurendada	Lõpetada Mimpara manustamine, kuni seerumi kaltsiumisisaldus jõuab tasemele 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) ja/või hüpokaltseemia sümptomid on lahenenud. Ravi taas alustamisel tuleb kasutada järgmist madalamat Mimpara annust.

Lapsed

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus peab enne Mimpara esimese annuse manustamist olema vanusespetsiifilise referentsvahemiku ülaosas või sellest suurem ning seda peab hoolikalt jälgima (vt

lõik 4.4). Kaltsiumisisalduse normvahemik võib erineda, sõltudes kohaliku labori kasutatavast meetodist ja lapse vanusest.

Lastel vanuses ≥ 3 kuni < 18 aastat on soovitatav alustusannus $\leq 0,20$ mg/kg üks kord ööpäevas patsiendi kuivkaalu alusel (vt tabel 1).

Annust võib suurendada, et saavutada iPTH soovitud eesmärkvahemikku. Annust tuleb suurendada astmeliselt, järgides olemasolevaid järjestikuseid annustamistasemeid (vt tabel 1) mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Annust võib suurendada maksimaalse annuseni 2,5 mg/kg/ööpäevas, ületamata ööpäevast koguannust 180 mg.

Tabel 1. Mimpara ööpäevased annused lastel

Patsiendi kuivkaal (kg)	Alustusannus (mg)	Olemasolevad järjestikused annustamistasemed (mg)
10 kuni $< 12,5$	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 ja 15
$\geq 12,5$ kuni < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 ja 30
≥ 25 kuni < 36	5	5, 10, 15, 30 ja 60
≥ 36 kuni < 50		5, 10, 15, 30, 60 ja 90
≥ 50 kuni < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 ja 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 ja 180

Annuse kohandamine PTH taseme alusel

PTH taset tuleb mõõta vähemalt 12 tundi pärast Mimpara manustamist ja iPTH taset tuleb mõõta 1...4 nädalat pärast Mimpara'ga ravi alustamist või annuse kohandamist.

iPTH taseme alusel tuleb annust kohandada alljärgnevalt:

- kui iPTH on < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ja ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), langetage Mimpara annus madalamale järgmisele annusetasemele;
- kui iPTH on < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), lõpetage ravi Mimpara'ga; taasalustage Mimpara manustamist madalamal järgmisel annusetasemel, kui iPTH on > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Kui ravi Mimpara'ga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustage ravi soovitatava alustusannusega.

Annuse kohandamine vereseerumi kaltsiumisisalduse alusel

Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Mimpara'ga või annuse kohandamist.

Pärast säilitusannuse saavutamist on soovitatav seerumi kaltsiumisisaldust mõõta üks kord nädalas. Seerumi kaltsiumisisaldus peab lastel jääma normvahemikku. Kui seerumi kaltsiumisisaldus langeb normvahemikust allapoole või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, tuleb annust sobivalt kohandada, nagu on näidatud allolevas tabelis 2:

Tabel 2. Annuse kohandamine lastel vanuses ≥ 3 kuni < 18 aastat

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Annustamissoovitused
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on vanusespetsiifilise normi alumisel piiril või madalam, või ilmnevad hüpokaltseemia sümptomid, sõltumata kaltsiumisisaldusest.	Peatage ravi Mimpara'ga.* Manustage kaltsiumpreparaate, kaltsiumipõhiseid fosfaadisisidujaid ja/või D-vitamiini steroole vastavalt kliinilisele näidustusele.

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid	Annustamissoovitused
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on üle vanusespetsiifilise normi alampiiri, ja hüpokaltseemia sümptomid on lahenedud.	Taasalustage ravi madalamal järgmisel annusetasemel. Kui ravi Mimpara'ga on peatatud enam kui 14 päevaks, taasalustage ravi soovitatava alustusannusega. Kui patsient manustas enne ravi katkestamist madalaimat annust (1 mg/ööpäevas), taasalustage sama annusega (1 mg/ööpäevas).

*Kui annustamine on peatatud, tuleb mõõta seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust 5...7 päeva jooksul

Mimpara ohutus ja efektiivsus sekundaarse hüperparatüreoosi ravis lastel vanuses kuni 3 aastat ei ole tõestatud. Andmed on ebapiisavad.

Üleminek etelkaltsetiidilt Mimpara'le

Üleminekut etelkaltsetiidilt Mimpara'le ning selleks vajalikku väljauhteperioodi ei ole patsientidel uuritud. Etelkaltsetiidiga ravi katkestanud patsientidel ei tohi ravi Mimpara'ga alustada enne, kui on läbi viidud vähemalt kolm järjestikust hemodialüüsi protseduuri ning seejärel mõõdetud seerumi kaltsiumisisaldust. Enne ravi alustamist Mimpara'ga tuleb veenduda, et seerumi kaltsiumisisaldus jääb normväärtuste piiridesse (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüreoos

Täiskasvanud ja eakad (> 65 aasta)

Soovitatav algannus täiskasvanutele on 30 mg kaks korda ööpäevas. Mimpara annust peab tiitrima 2...4 nädalaste vahedega vastavalt järgnevusskeemile 30 mg kaks korda ööpäevas, 60 mg kaks korda ööpäevas, 90 mg kaks korda ööpäevas ja 90 mg kolm kuni neli korda ööpäevas, lähtuvalt vajadusest vähendada seerumi kaltsiumisisaldust normväärtuse ülemise piirini või alla selle. Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne annus 90 mg neli korda ööpäevas.

Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Mimpara'ga või annuse kohandamist. Pärast säilitusannuse saavutamist peab seerumi kaltsiumisisaldust mõõtma üks kord 2...3 kuu jooksul. Pärast maksimaalse annuse saavutamist tiitrimisel peab seerumi kaltsiumisisaldust perioodiliselt kontrollima. Kui kliiniliselt oluline seerumi kaltsiumisisalduse langus ei ole püsiv, peab kaaluma Mimpara manustamise lõpetamist (vt lõik 5.1).

Lapsed

Mimpara ohutus ja efektiivsus kõrvalkilpnäärme kartsinoomi ja primaarse hüperparatüreoosi ravis lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Algannust ei ole vaja muuta. Mõõduka kuni tõsise maksakahjustusega patsientide ravimisel Mimpara'ga peab olema ettevaatlik ning annuse tiitrimisel ja ravi jätkudes peab ravi hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

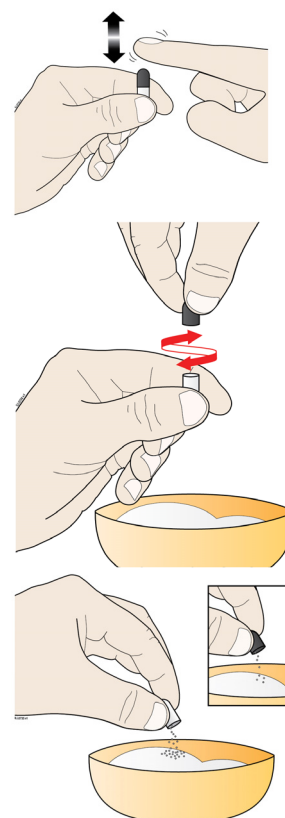
Mimpara graanuleid manustatakse suukaudselt või nasogastraal- või gastrostoomitoru kaudu.

Kapsleid **ei tohi** alla neelata. Kapsel tuleb avada ja kogu kapsli sisu puistada toidule või vedelikule ja sisse võtta. Annustamisvigade vältimiseks **ei tohi** soovitud annuse saamiseks segada erineva toimeainesisaldusega (1 mg, 2,5 mg või 5 mg) graanuleid.

Mimpara't on soovitatav võtta koos toiduga või vahetult pärast sööki, sest uuringud on näidanud, et tsinakaltseedi biosaadavus suureneb võtmisel koos toiduga (vt lõik 5.2).

Suukaudne manustamine

Kapsel tuleb avada, pigistades õrnalt kapslikatet ja keerates selle kapslikeha küljest ära pärast seda, kui kapslile on õrnalt koputatud, nii et kapsli sisu asetuks selle põhja (kapsli valgesse ossa). Avades on soovitatav hoida kapslit püstiasendis väikese koguse pehme toidu või joogi kohal.



Kõik graanulid tuleb puistata väikesesse kogusesse pehmesse toitu (nt õunakaste või jogurt) või vedelikku (nt õunamahl või neerukahjustusega imikute toitesegu) ja alla neelata. Kui manustatakse 1...3 kapslit ööpäevas, tuleb kasutada vähemalt 15 ml toitu; kui manustatakse 4...6 kapslit ööpäevas, peab toitu olema vähemalt 30 ml.

Patsiendid peavad pärast suukaudset manustamist jooma vedelikku, et tagada kogu segu allaneelamine.

Suukaudseks manustamiseks ei ole soovitatav graanuleid vees segada, sest see võib põhjustada mõru maitset.

Pehme toiduga või vedelikuga segatud graanulid tuleb manustada kohe.

Nasogastraal- või gastrotoomitoru kaudu manustamine

- Nasogastraal- või gastrotoomitoruga patsientidele saab graanulid manustada väikese koguse (vähemalt 5 ml) veega, kasutades PVC toru. Pärast manustamist peab enteraalset toru loputama piisava hulga vedelikuga. Polüuretaanist ja silikoonist torud ei ole graanulitega kokkusobivad.

Mimpara on saadaval ka tablettidena. Lapsed, kellel vajalik annus on suurem kui 30 mg ja suudavad tablette neelata, võivad manustada vajaliku annuse Mimpara tablettidena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Hüpokaltseemia (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seerumi kaltsiumisisaldus

Mimpara'ga ravitud täiskasvanutel ja lastel on teatatud hüpokaltseemiaga seotud eluohtlikest juhtudest ja surmajuhtudest. Hüpokaltseemia ilmingute hulka kuuluvad paresteesiad, müalgia, tõmbused, tetaania ja krambid. Seerumi kaltsiumisisalduse langus võib pikendada QT-intervalli, mis võib põhjustada ventrikulaarset arütmiaat sekundaarselt hüpokaltseemiale. Tsinakaltseediga ravitud

patsientidel on teatatud QT-intervalli pikenemise ja ventrikulaarse arütmia juhtudest (vt lõik 4.8). Kui patsiendil on QT-intervalli pikenemise teised ohutegurid nagu teadaolev kaasasündinud pika QT sündroom või kaasuv ravi QT-intervalli pikenemist põhjustavate ravimitega, peab olema ettevaatlik.

Tsinakaltseet langetab seerumi kaltsiumisisaldust, mistõttu peab patsiente hoolega jälgima hüpokaltseemia tekke suhtes (vt lõik 4.2). Seerumi kaltsiumisisaldust tuleb mõõta 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Mimpara'ga või annuse kohandamist.

Täiskasvanud

Ravi Mimpara'ga ei tohi alustada patsientidel, kellel seerumi kaltsiumisisaldus (korregeeritud albumiini suhtes) on normvahemiku alampiirist väiksem.

Ligikaudu 30% kroonilise neeruhaigusega, dialüüsravil olevatest patsientidest, kellele manustati Mimpara't, oli seerumi kaltsiumisisaldus vähemalt ühel korral alla 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Lapsed

Sekundaarse hüperparatüreoosi ravi Mimpara'ga tohib alustada ainult lastel vanuses ≥ 3 aastat, kes saavad dialüüsravi terminaalise neerupuudulikkuse tõttu ning kelle sekundaarne hüperparatüreoos ei ole standardraviga adekvaatselt ravitav ja seerumi kaltsiumisisaldus referentsvahemiku ülaoasas või sellest suurem.

Seerumi kaltsiumisisaldust ja patsiendi ravikoostööd tuleb ravi ajal tsinakaltseediga hoolega jälgida (vt lõik 4.2). Kui on kahtlus halvale ravikoostööle, ärge alustage ravi tsinakaltseediga ega suurendage annust.

Enne ravi alustamist tsinakaltseediga ja ravi ajal kaaluge raviga seotud ohte ning kasu ja patsiendi suutlikkust täita hüpokaltseemia jälgimise soovitusi ning hallata riski.

Teavitage lapsi ja/või nende hooldajaid hüpokaltseemia sümptomitest ja seerumi kaltsiumisisalduse jälgimise juhiste järgimise tähtsusest ning annustamisest ja manustamisviisist.

Dialüüsravi mittesaavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Tsinakaltseet ei ole näidustatud dialüüsravi mittesaavatele kroonilise neeruhaigusega patsientidele. Uuringud on näidanud, et dialüüsravi mittesaavatel täiskasvanud, kroonilise neeruhaigusega patsientidel on tsinakaltseediga ravimisel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks (seerumi kaltsiumisisaldus $< 8,4$ mg/dl [$2,1$ mmol/l]), võrreldes dialüüsravi saavate, kroonilise neeruhaigusega patsientidega, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

Krambid

Mimpara'ga ravitud patsientidel on teatatud krambijuhtudest (vt lõik 4.8). Seerumi kaltsiumisisalduse märkimisväärne langus suurendab krambivalmidust. Seetõttu tuleb Mimpara'ga ravitavatel patsientidel hoolikalt jälgida seerumi kaltsiumisisaldust, eriti patsientidel, kellel on varem olnud krambihooge.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine

On teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise juhtudest kahjustatud südamealatlusega patsientidel, mille põhjuslikku seost tsinakaltseediga ei saa täielikult välistada ja mille teket võib vahendada seerumi kaltsiumisisalduse langus (vt lõik 4.8).

Teiste ravimitega koosmanustamine

Peab olema ettevaatlik, manustades Mimpara't patsientidele, kes võtavad teisi ravimeid, mis teadaolevalt langetavad seerumi kaltsiumisisaldust. Jälgige hoolikalt seerumi kaltsiumisisaldust (vt lõik 4.5).

Mimpara'ga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi. Samaaegne manustamine võib põhjustada rasket hüpokaltseemiat.

Üldine

Kui PTH tase on püsivalt langetatud ligikaudu 1,5 korda allapoole normväärtuse ülapiiri iPTH laboratoorse näidu alusel, võib tekkida adünaamiline luuhaigus. Kui Mimpara'ga ravitavate patsientide PTH tase seerumis langeb allapoole soovituslikku sihtväärtust, peab Mimpara ja/või D-vitamiini steroidide annust vähendama või ravi lõpetama.

Seerumi testosteroonisisaldus

Terminaalse neerupuudulikkusega patsientide seerumi testosteroonisisaldus on tihti allpool normaalset vahemikku. Dialüüsravi saavate täiskasvanud, terminaalse neerupuudulikkusega patsientidega teostatud kliinilises uuringus langes pärast 6. ravikuud Mimpara'ga ravitud patsientide vaba testosterooni sisalduse mediaanväärtus 31,3% ja platseeboravi saanutel 16,3%. Selle uuringu avatud jätku-uuringus ei esinenud Mimpara'ga ravitud patsientidel vaba ja kogu testosterooni kontsentratsioonide edasist langust 3 aasta jooksul. Seerumi testosteroonisisalduse languse kliiniline olulisus ei ole teada.

Maksakahjustus

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega (Child-Pugh klassifikatsioon) patsientidel võib tsinakaltseedi sisaldus vereplasmas olla 2...4 korda kõrgem, mistõttu nende patsientide ravimisel Mimpara'ga peab olema ettevaatlik ja ravi hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teadaolevalt seerumi kaltsiumisisaldust vähendavad ravimid

Mimpara samaaegsel manustamisel teiste ravimitega, mis teadaolevalt langetavad seerumi kaltsiumisisaldust, võib hüpokaltseemia oht suurened (vt lõik 4.4). Mimpara'ga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada etelkaltsetiidi (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju tsinakaltseedile

Tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP3A4 abil. Koosmanustamine CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas põhjustas tsinakaltseedi kontsentratsiooni ligikaudu 2-kordset suurenemist. Kui Mimpara'ga ravitaval patsiendil alustatakse või lõpetatakse samaaegne ravi selle ensüümi tugevatoimelise inhibiitoriga (nt ketokonasool, itrakonasool, telitromütsiin, vorikonasool, ritonaviir) või indutseerijaga (nt rifampitsiin), võib osutada vajalikuks Mimpara annuse kohandamine.

In vitro andmed on näidanud, et tsinakaltseet metaboliseerub osaliselt ensüüm CYP1A2 vahendusel. Suitsetamine indutseerib CYP1A2; tsinakaltseedi kliirens oli suitsetajatel 36%...38% kiirem kui mitteduitsetajatel. CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin) mõju tsinakaltseedi kontsentratsioonile vereplasmas ei ole uuritud. Annuse kohandamine võib osutada vajalikuks, kui patsient hakkab suitsetama või loobub suitsetamisest või kui samal ajal alustatakse või lõpetatakse ravi tugevatoimeliste CYP1A2 inhibiitoritega.

Kaltsiumkarbonaat: koosmanustamine kaltsiumkarbonaadiga (ühikordne annus 1500 mg) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Sevelamer: koosmanustamine sevelameriga (2400 mg kolm korda ööpäevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Pantoprasool: koosmanustamine pantoprasooliga (80 mg üks kord ööpäevas) ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Tsinakaltseedi mõju teistele ravimitele

Ensüüm P450 2D6 (CYP2D6) abil metaboliseeruvad ravimid. Tsinakaltseet on CYP2D6 tugevatoimeline inhibiitor. Individuaalset annuse tiitrimist vajavate kitsa terapeutilise vahemikuga peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimite (nt flekainiid, propafenoon, metoprolol, desipramiin, nortriptüliin, klomipramiin) samaaegsel manustamisel Mimpara'ga võib olla vajalik nende annuse kohandamine.

Desipramiin: tsinakaltseet, manustatuna 90 mg üks kord ööpäevas samaaegselt 50 mg desipramiiniga, tritsüklilise antidepressandiga, mis metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel, suurendas väljendunud CYP2D6 metabolismiga isikutel desipramiini saadavust 3,6 korda (90% usaldusvahemik 3,0; 4,4).

Dekstrometorfaan: 50 mg tsinakaltseedi korduv manustamine suurendas CYP2D6 väljendunud aktiivsusega isikutel 30 mg dekstrometorfaani (metaboliseerub peamiselt CYP2D6 vahendusel) AUC-d kuni 11 korda.

Varfariin: tsinakaltseedi korduvad suukauselt manustatud annused ei mõjutanud varfariini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (protrombiini aja ja VII hüübimisfaktori mõõtmiste alusel).

Tsinakaltseedi mõju puudumine R- ja S-varfariini farmakokineetikale ning autoinduktsiooni puudumine korduvmanustamisel patsientidele näitab, et tsinakaltseet ei indutseeri inimesel CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9.

Midasolaam: tsinakaltseedi (90 mg) koosmanustamine suukaudse midasolaamiga (2 mg), mis on CYP3A4 ja CYP3A5 substraadiks, ei mõjuta midasolaami farmakokineetikat. Nende andmete alusel võib arvata, et tsinakaltseet ei mõjuta nende ravimklasside farmakokineetikat, mida metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP3A5 poolt, näiteks teatud immuunosuppressandid, sealhulgas tsüklosporiin ja takroliimus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilisi andmeid tsinakaltseedi manustamise kohta rasedatele ei ole. Loomuuringud ei näidanud otsesest kahjulikku mõju rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Uuringutes tiinete rottide ja küülikutega ei täheldatud embrüo-/fetotoksilisust, välja arvatud loote kehakaalu vähenemine seoses toksilisusega emasloomale (vt lõik 5.3). Mimpara't võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikku ohtu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tsinakaltseet eritub inimese rinnapiima. Tsinakaltseet eritub lakteerivate rottide piima kõrge piima/vereplasma suhtega. Pärast hoolikat kasu/riski hindamist peab otsustama, kas lõpetada rinnapiimaga toitmine või ravi Mimpara'ga.

Fertiilsus

Tsinakaltseedi mõju kohta fertiilsusele ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsetes mõju fertiilsusele puudus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mimpara[®]ga ravitavatel patsientidel on teatatud pöörítustundest ja krambihoogetest, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusprofiili kokkuvõte

Sekundaarne hüperparatüreoos, kõrvalkilpnäärmeatsinoom ja primaarne hüperparatüreoos

Olemasolevate andmete põhjal patsientide kohta, kellele manustati tsinakaltseeti platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringutes, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks iiveldus ja oksendamine. Iiveldus ja oksendamine olid enamikul patsientidest raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja mööduvad. Peamisteks kõrvaltoimeteks, mille tõttu ravi katkestati, olid iiveldus ja oksendamine.

b) Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mis põhjuslikkuse parima tõenduspõhise hindamise alusel on vähemalt potentsiaalselt seotud tsinakaltseediga platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringutes, on loetletud allpool, kasutades tavapärasest jaotust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Kõrvaltoimete esinemissagedused kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on järgmised:

MedDRA organsüsteemi klassid	Esinemissagedus uuritavatel	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Sage [*]	Ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetuse ja toitumise häired	Sage	Anoreksia Söögiisu langus
Närvisüsteemi häired	Sage	Krambid [†] Pöörítustunne Paresteesia Peavalu
Südame häired	Teadmata [*]	Süvenev südamepuudulikkus [†] QT-intervalli pikenemine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemia [†]
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon Düspnoe Kõha
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus Oksendamine
	Sage	Düspepsia Diarröa Kõhuvalu Ülakõhu valu Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve

MedDRA organsüsteemi klassid	Esinemissagedus uuritavatel	Kõrvaltoime
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia Lihaskrambid Seljavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenial
Uuringud	Sage	Hüpokaltseemia [†] Hüperkaleemia Testosterooni taseme langus [†]

[†]vt lõik 4.4

*vt lõik c

c) Valitud kõrvaltoime kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid

Mimpara turuletulekujärgse kasutamise käigus on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sh angioödeemi ja urtikaariat. Olemasolevate andmete alusel ei saa määrata üksikute eelisterminite, sh angioödeemi ja urtikaaria, esinemissagedust.

Hüpotensioon ja/või südamepuudulikkuse süvenemine

Turuletulekujärgse ohutusseire käigus on kahjustatud südamefunktsiooniga patsientidel, keda raviti tsinakaltseediga, teatatud hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkuse süvenemise idiosünkraatsetest juhtudest, mille esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel määrata.

QT-intervalli pikenedamine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale

Mimpara turuletulekujärgse kasutamise käigus on sekundaarselt hüpokaltseemiale täheldatud QT-intervalli pikenedamist ja ventrikulaarset arütmia, mille esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel määrata (vt lõik 4.4).

d) Lapsed

Mimpara ohutust sekundaarse hüperparatüreemise ravis terminaalsete neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel on hinnatud kahes juhulikustatud kontrolliga uuringus ja ühes kontrollrühmata uuringus (vt lõik 5.1). Kõikide laste hulgas, keda kliinilistes uuringutes raviti tsinakaltseediga, oli kokku 19 uuritaval (24,1%; 64,5 juhtu 100 patsient-aasta kohta) vähemalt üks hüpokaltseemia kõrvaltoimejuht. Kliinilises uuringus lastega teatati raske hüpokaltseemiaga patsiendi surmast (vt lõik 4.4).

Lapsi võib Mimpara'ga ravida ainult siis, kui oodatav kasu õigustab võimalikku ohtu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dialüüsravi saavatele täiskasvanud patsientidele on manustatud annuseid kuni 300 mg üks kord ööpäevas ilma soovimatute toimeteta. Kliinilises uuringus määrati dialüüsravi saavale lapsele ööpäevase annusena 3,9 mg/kg, mis põhjustas järgnevalt kerget kõhuvalu, iiveldust ja oksendamist.

Mimpara üleannus võib põhjustada hüpokaltseemiat. Üleannuse korral peab patsiente jälgima hüpokaltseemia nähtude ja sümptomide tekke suhtes ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Hemodialüüs ei ole üleannuse ravis efektiivne, sest tsinakaltseet seondub suurel määral valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumi homöostaas, kõrvalkilpnäärme talitlust pärssivad ained, ATC-kood: H05BX01.

Toimemehhanism

Kõrvalkilpnäärme pearakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni peamiseks regulaatoriks. Tsinakaltseet on kaltsimimeetiline aine, mis langetab otseselt PTH taset, vähendades kaltsiumtundlike retseptorite tundlikkust ekstratsellulaarse kaltsiumi suhtes. PTH taseme langusega kaasneb kaltsiumi kontsentratsiooni langus seerumis.

PTH taseme langus on korrelatsioonis tsinakaltseedi kontsentratsiooniga.

Pärast püstitasakaalu saavutamist püsib kaltsiumi kontsentratsioon seerumis konstantsena kogu manustamisintervalli jooksul.

Sekundaarne hüperparatüreoos

Täiskasvanud

Dialüüsravi saavate, terminaalne neerupuudulikkusega patsientidega (n = 1136), kellel oli ravimata sekundaarne hüperparatüreoos, teostati topeltpime-meetodil kolm 6-kuulist platseebokontrolliga uuringut. Demograafilised ja lähteseisundi näitajad olid representatiivsed sekundaarse hüperparatüreoosiga, dialüüsravi saavate patsientide populatsiooni suhtes. iPTH kontsentratsiooni keskmine lähteväärtus 3 uuringu kohta oli tsinakaltseedi rühmas 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja platseeborühmas 683 pg/ml (72,4 pmol/l). 66% patsientidest manustati uuringu alates D-vitamiini steroole ja > 90% manustati fosfaate siduvaid preparaate. Võrreldes standardravi saanud platseeborühmaga täheldati tsinakaltseedi rühmas iPTH, seerumi kaltsium-fosfor produkti (Ca x P), kaltsiumi ja fosfori kontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist kõigis kolmes uuringus. Kõigis kolmes uuringus saavutati esmane lõppeesmärk (patsientide osakaal, kelle iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) tsinakaltseedi rühmas 41%, 46% ja 35% patsientidest, võrreldes platseeborühma patsientidega vastavalt 4%, 7%, and 6%. Ligikaudu 60% tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati iPTH taseme langus ≥ 30% ja see efekt oli sarnane kogu iPTH lähteväärtuste spektri ulatuses. Ca x P, kaltsiumi ja fosfori kontsentratsioonide keskmine vähenemine oli vastavalt 14%, 7% ja 8%.

iPTH ja Ca x P kontsentratsioonide vähenemine oli püsiv 12-kuulise ravi vältel. Tsinakaltseet langetas iPTH, Ca x P, kaltsiumi ja fosfori taset sõltumata iPTH või Ca x P lähteväärtusest, dialüüsimeetodist (peritoneaal- v hemodialüüs), dialüüsi kestusest ja sellest kas D-vitamiini steroole manustati või ei.

PTH kontsentratsiooni langus oli seotud luu ainevahetuse markerite kontsentratsiooni mitteolulise langusega (luuspetsiifiline alkaalne fosfataas, N-telopeptiid, luukoe uuenemine ja luufibroos). 6...12 kuuliste uuringute ühendatud andmete post-hoc analüüsis oli Kaplan-Meyeri meetodil hinnanguliselt tsinakaltseedi rühmas oluliselt vähem luumurde ja paratüreoidektoomiat kui kontrollrühmas.

Uuringud dialüüsravi mittesaavate kroonilise neeruhaiguse ja sekundaarse hüperparatüreoosiga patsientidega näitasid, et tsinakaltseet langetas PTH taset samal määral, kui dialüüsravi saavatel terminaalne neerupuudulikkusega ja sekundaarse hüperparatüreoosiga patsientidel. Predialüütilise neerupuudulikkusega patsientide ravi efektiivsus, ohutus, optimaalsed annused ja ravieesmärgid on siiski kindlaks tegemata. Nimetatud uuringud näitavad, et tsinakaltseediga ravitud dialüüsravi mittesaavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks kui dialüüsravi saavatel terminaalne neeruhaigusega patsientidel, mis võib olla tingitud madalamast kaltsiumi lähtetasemest ja/või neerude jääkfunktsioonist.

EVOLVE (ingl *EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) oli randomiseeritud, topeltpimemeetodil kliiniline uuring, milles võrreldi tsinakaltseeti platseeboga, mistahes põhjusel suremuse ja südame-veresoonkonna haigusjuhtude riski vähendamisel 3883 sekundaarse hüperparatüreoosiga, dialüüsravi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsiendil. Uuring ei saavutanud esmast eesmärki – näidata mistahes põhjusel suremuse või südame-veresoonkonna haigusjuhtude, sh müokardi infarkt, hospitaliseerimine stenokardia, südamepuudulikkuse või perifeerse veresoonkonna haigusjuhud, tekkeriski vähenemist (HR 0,93; 95% CI: 0,85; 1,02; p = 0,112). Teiseses analüüsis, pärast lähteparametrite kohandamist, oli esmase liitulemusnäitaja riskide suhe HR 0,88; 95% CI: 0,79; 0,97.

Lapsed

Mimpara efektiivsust ja ohutust sekundaarse hüperparatüreoosi ravis terminaalsete neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel on hinnatud kahes juhuslikustatud kontrolliga uuringus ja ühes kontrollrühmata uuringus.

Uuring 1 oli topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuring, milles 43 patsienti vanuses 6 kuni < 18 aastat juhuslikustati saama ravi tsinakaltseediga (n = 22) või platseebot (n = 21). Uuring koosnes 24-nädalasest annuse tiitrimise perioodist, millele järgnes 6-nädalane efektiivsuse hindamise faas ja 30 nädalat avatud jätku-uuringut. Keskmine vanus uuringu alguses oli 13 (vahemikus 6 kuni 18) aastat. Enamik patsiente (91%) sai uuringut alustades ravi D-vitamiini steroolidega. iPTH keskmine (SD-standardhälve) kontsentratsiooni uuringu alguses oli tsinakaltseedirühmas 757,1 (440,1) pg/ml ja platseeborühmas 795,8 (537,9) pg/ml. Keskmine (SD) seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus uuringu alguses oli tsinakaltseedirühmas 9,9 (0,5) mg/dl ja platseeborühmas 9,9 (0,6) mg/dl. Tsinakaltseedi keskmine maksimaalne ööpäevane annus oli 1,0 mg/kg/ööpäev.

Esmase tulemusnäitaja (iPTH keskmise kontsentratsiooni langus vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis 25...30. nädalal) saavutanud patsientide osakaal oli tsinakaltseedirühmas 55% ja platseeborühmas 19,0% (p = 0,02). Seerumi keskmine kaltsiumisisaldus efektiivsuse hindamise faasis oli tsinakaltseedirühmas normvahemikus. Uuring lõpetati varem raskest hüpokaltseemiast tingitud surmajuhumi tõttu tsinakaltseedirühmas (vt lõik 4.8).

Uuring 2 oli avatud uuring, milles 55 patsienti vanuses 6 kuni < 18 aastat (keskmine 13 aastat) juhuslikustati saama ravi tsinakaltseediga lisaks standardravile (n = 27) või ainult standardravi (n = 28). Enamik patsiente (75%) sai uuringut alustades ravi D-vitamiini steroolidega. iPTH keskmine (SD-standardhälve) kontsentratsiooni uuringu alguses oli tsinakaltseedi ja standardravi rühmas 946 (635) pg/ml ja ainult standardravi rühmas 1228 (732) pg/ml. Keskmine (SD) seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus uuringu alguses oli tsinakaltseedi ja standardravi rühmas 9,8 (0,6) mg/dl ja ainult standardravi rühmas 9,8 (0,6) mg/dl. 25 uuritavale manustati vähemalt üks annus tsinakaltseeti ja tsinakaltseedi keskmine maksimaalne ööpäevane annus oli 0,55 mg/kg/ööpäev. Uuring ei saavutanud esmast tulemusnäitajat (iPTH keskmise kontsentratsiooni langus vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis 17...20. nädalal). iPTH keskmise kontsentratsiooni languse vereplasmas $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega efektiivsuse hindamise faasis saavutati 22% patsientidest tsinakaltseedi ja standardravi rühmas ja 32% patsientidest ainult standardravi rühmas.

Uuring 3 oli 26-nädalane avatud kontrollrühmata ohutusuurings patsientidega vanuses 8 kuud kuni < 6 aastat (keskmine vanus 3 aastat). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes said samaaegset ravi ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad korrigeeritud QT-intervalli. Keskmine kuivkaal uuringu alguses oli 12 kg. Tsinakaltseedi algannus oli 0,20 mg/kg. Enamik patsiente (89%) sai uuringut alustades ravi D-vitamiini steroolidega.

17 patsiendile manustati vähemalt üks annus tsinakaltseeti ja 11 läbisid vähemalt 12-nädalase ravi. Ühelgi patsiendil vanuses 2...5 aastat ei olnud seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). iPTH kontsentratsioon langes $\geq 30\%$, võrreldes lähteväärtusega 71% uuritavatest (12 patsiendil 17-st).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom ja primaarne hüperparatüreoos

Ühes uuringus manustati tsinakaltseeti 46 täiskasvanud patsiendile (29 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga ning 17 primaarse hüperparatüreoosi ja raske hüperkaltseemiaga patsienti, kellel paratüreoidektoomia ebaõnnestus või oli vastunäidustatud) 3 aasta jooksul (keskmiselt 328 päeva kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidele ja keskmiselt 347 päeva primaarse hüperparatüreoosiga patsientidele). Tsinakaltseedi annus varieerus vahemikus 30 mg kaks korda päevas kuni 90 mg neli korda päevas. Esmase tulemusnäitaja alusel langes kaltsiumi kontsentratsioon seerumis ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsientidel langes seerumi keskmine kaltsiumisisaldus tasemelt 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) tasemele 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), primaarse hüperparatüreoosiga patsientidel langes seerumi kaltsiumisisaldus tasemelt 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) tasemele 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). 18 kõrvalkilpnäärme kartsinoomiga patsiendil 29-st (62%) ja 15 primaarse hüperparatüreoosiga uuritava 17-st (88%) saavutati seerumi kaltsiumisisalduse langus ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

28-nädalane platseebokontrolliga uuring hõlmas 67 primaarse hüperparatüreoosiga täiskasvanud patsienti, kes vastasid paratüreoidektoomia kriteeriumitele kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsiooni alusel seerumis $> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol), kuid $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), kuid paratüreoidektoomia ei olnud võimalik. Ravi tsinakaltseediga alustati annusega 30 mg kaks korda ööpäevas ja tiitriti annuseni, et hoida kaltsiumi korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis normväärtuste piires. Märksa suuremal määral tsinakaltseediga ravitud patsientidest saavutati kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) ja kaltsiumi keskmine korrigeeritud üldkontsentratsioon seerumis langes lähteväärtusest ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 75,8% versus 0% ja 84,8% versus 5,9%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Mimpara suukaudset manustamist saavutatakse tsinakaltseedi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 2...6 tunniga. Uuringutevaheliste võrdluste põhjal on tsinakaltseedi maksimaalne biosaadavus tühja kõhuga isikutel hinnanguliselt ligikaudu 20%...25%. Toiduga koos võetuna suureneb tsinakaltseedi biosaadavus ligikaudu 50%...80%. Tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas suureneb sõltumata toidu rasvasisaldusest.

Üle 200 mg annuste korral oli imendumine küllastuv, tõenäoliselt halva lahustumise tõttu.

Jaotumine

Jaotusruumala on suur (ligikaudu 1000 liitrit), mis viitab ulatuslikule jaotumisele. Tsinakaltseet seondub ligikaudu 97% vereplasma valkudega ning jaotub minimaalselt erütrotsüütides.

Pärast imendumist langeb tsinakaltseedi kontsentratsioon bifaasiliselt, algse poolväärtusajaga 6 tundi ja lõpp-poolväärtusajaga 30...40 tundi. Tsinakaltseedi püsitasakaal saavutatakse 7 päeva jooksul, minimaalse akumulatsiooniga. Tsinakaltseedi farmakokineetika ajaga ei muutu.

Biotransformatsioon

Tsinakaltseet metaboliseerub mitmete ensüümide vahendusel, peamiselt CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2 osalus on kliiniliselt kirjeldamata). Peamised tsirkuleerivad metaboliidid on inaktiivsed.

In vitro andmete põhjal on tsinakaltseet CYP2D6 tugev inhibiitor, kuid ei inhibeeri kliiniliste kontsentratsioonide korral teisi CYP ensüüme, sealhulgas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4, ning ei indutseeri CYP1A2, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritumine

Pärast radioisotoobiga märgistatud 75 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele metaboliseerus tsinakaltseet kiiresti oksüdatsiooni teel, millele järgnes konjugatsioon. Radioaktiivsus elimineerus peamiselt eritudes neerude kaudu. Ligikaudu 80% annusest eritus uriiniga ja 15% roojaga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusvahemikus 30...180 mg üks kord ööpäevas suurenevad tsinakaltseedi AUC ja C_{max} peaaegu lineaarselt.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Varsti pärast manustamist hakkab PTH langema kuni saavutab madalseisu ligikaudu 2...6 tundi pärast manustamist, korrelatsioonis tsinakaltseedi C_{max} -iga. Seejärel, kuivõrd tsinakaltseedi tase hakkab langema, tõuseb PTH tase kuni 12 tundi pärast manustamist, misjärel PTH supressioon jääb ligikaudu konstantseks kuni ühekordse ööpäevase manustamisintervalli lõpuni. Mimpara kliinilistes uuringutes mõõdeti PTH taset manustamisintervalli lõpus.

Eakad. Vanusega seotud olulisi erinevusi tsinakaltseedi farmakokineetikas ei ole.

Neerupuudulikkus. Tsinakaltseedi farmakokineetika kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega, samuti hemodialüüsravi või peritoneaaldislüüsravi saavatel patsientidel on võrreldav tervete vabatahtlike omaga.

Maksapuudulikkus. Kerge maksakahjustus ei mõjutanud tsinakaltseedi farmakokineetikat märkimisväärselt. Mõõduka raskusastmega maksakahjustusega isikutel oli tsinakaltseedi AUC ligikaudu 2 korda kõrgem ja raskekujulise maksakahjustusega isikutel ligikaudu 4 korda kõrgem. Tsinakaltseedi keskmine poolväärtusaeg pikenes mõõduka raskusastmega maksakahjustusega patsientidel 33% ja raskekujulise maksakahjustusega patsientidel 70%. Maksatalitus ei mõjuta tsinakaltseedi seondumist valkudega. Kuna annuse tiitrimine ohutus- ja efektiivsusparameetrite põhjal on individuaalne, ei ole annuse muutmine maksakahjustuse korral vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu. Tsinakaltseedi kliirens võib naistel olla madalam kui meestel. Kuna annuse tiitrimine on individuaalne, ei ole patsiendi soost tulenev annuse muutmine vajalik.

Lapsed. Tsinakaltseedi farmakokineetikat on uuritud terminaalne neerupuudulikkusega, dialüüsravi saavatel lastel vanuses 3...17 aastat. Pärast tsinakaltseedi manustamist ühe või mitme annusena ööpäevas olid tsinakaltseedi kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max} ja AUC, pärast kohandamist annuse ja kehakaalu suhtes) sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Demograafiliste näitajate mõju hindamiseks tehti populatsiooni farmakokineetika analüüs. Analüüs näitas, et vanus, sugu, rass, kehapindala ja -kaal ei mõjuta oluliselt tsinakaltseedi farmakokineetikat.

Suitsetamine. Tsinakaltseedi kliirens on suitsetajatel kõrgem kui mittesuitsetajatel tõenäoliselt CYP1A2 vahendusel toimuva metabolismi induktsiooni tõttu. Kui patsient loobub suitsetamisest või hakkab suitsetama, võib tsinakaltseedi kontsentratsioon vereplasmas muutuda ning võib osutada vajalikuks annuse muutmine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsinakaltseet ei olnud teratogeenne manustatuna küülikutele annuses, mis AUC põhjal moodustas 0,4 inimese annust sekundaarse hüperparatüreoosi korral (180 mg päevas). Mitte-teratogeenne annus rottidele oli AUC põhjal 4,4 inimese annust sekundaarse hüperparatüreoosi korral. Inimese annust 180 mg/päevas 4 korda ületanud annused ei mõjutanud emas- ega isasloomade viljakust (360 mg päevast annust saava väikese patsientide populatsiooni puhul on ohutuspiiriks ligikaudu pool ülaltoodust).

Suurima annuse korral ilmnes tiinetel rottidel vähene kehakaalu langus ja söömise vähenemine. Rottidel täheldati loote kaalu langust annuste korral, mis põhjustasid emasloomal hüpokaltseemiat. Tsinakaltseet läbis küülikutel platsentaarbarjääri.

Tsinakaltseedil ei ilmnenud mingit genotoksilist või kartsinogeenset potentsiaali. Toksikoloogilistes uuringutes kindlaks tehtud ohutusvahemik on väike loomudelites täheldatud annust piirava hüpokaltseemia tõttu. Toksikoloogilistes ja kartsinogeneesi uuringutes korduvate annuste manustamisel närilistele täheldati katarakti ja läätse hägunemise teket, kuid seda ei täheldatud koerte ja ahvide puhul ega kliinilistes uuringutes, mille käigus jälgiti katarakti teket. Teadaolevalt tekib närilistel katarakt hüpokaltseemia tagajärjel.

In vitro uuringutes olid serotoniini transporteri ja K_{ATP} kanalite IC_{50} väärtused vastavalt 7 ja 12 korda kõrgemad kaltsiumitundliku retseptori EC_{50} väärtusest samades eksperimentaalsetes tingimustes. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid tsinakaltseedi potentsiaalset mõju neile teistele sihtmärkidele ei saa välistada.

Toksilisusuuringus noorte koertega täheldati seerumi kaltsiumisisalduse langusest tingitud treemorit, oksendamist, kehakaalu langust ja kaaluiibe aeglustumist, erütrotsüütide massi vähenemist, luutiheduse kergest langust, pöörduvat pikkade toruluude kasvuplaatide laienemist ja histoloogilisi lümfoidseid muutusi (piirdunult rindkereõones ja sellest tingitud kroonilist oksendamist). Kõiki neid toimeid täheldati süsteemse saadavuse korral, mis on AUC alusel ligikaudu võrdne süsteemse saadavusega maksimaalse annuse manustamisel sekundaarse hüperparatüreoosiga patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Graanulid

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Krospovidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kapsel

Trükitint: must raudoksiid, šellak, propüleenglükool

Mimpara 1 mg graanulid avatavas kapslis

Želatiin
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)
Titaandioksiid (E171)

Mimpara 2,5 mg graanulid avatavas kapslis

Želatiin
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)

Mimpara 5 mg graanulid avatavas kapslis

Želatiin
Indigokarmiin (E132)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Graanulid on avatavates kapslites. Vt lõik 6.1.

Kapslid on suure tihedusega polüetüleenist (*High Density Polyethylene*, HDPE) pudelis, millel on fooliumist kaitsekile ning lapsekindel polüpropüleenist kork, pakitud karpi. Üks pudel sisaldab 30 kapslit.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/013 – 1 mg avatavad kapslid
EU/1/04/292/014 – 2,5 mg avatavad kapslid
EU/1/04/292/015 – 5 mg avatavad kapslid

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. oktoober 2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. september 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Vastavalt inimravimite komitee juhendile inimravimite riskijuhtimise süsteemi kohta peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/001 – karp 14 tabletiga
EU/1/04/292/002 – karp 28 tabletiga
EU/1/04/292/003 – karp 84 tabletiga

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

mimpara 30

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 30 mg tablett
Cinacalcet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Amgen Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks pudel sisaldab 30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mimpara 30

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 30 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/292/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/005 – karp 14 tabletiga
EU/1/04/292/006 – karp 28 tabletiga
EU/1/04/292/007 – karp 84 tabletiga

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

mimpara 60

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 60 mg tablett
Cinacalcet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Amgen Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks pudel sisaldab 30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mimpara 60

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 60 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/292/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/009 – karp 14 tabletiga
EU/1/04/292/010 – karp 28 tabletiga
EU/1/04/292/011 – karp 84 tabletiga

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

mimpara 90

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 90 mg tablett
Cinacalcet

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Amgen Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks pudel sisaldab 30 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/012

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mimpara 90

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 90 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEKUMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/292/012

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 1 mg graanulid avatavas kapslis
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 1 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid avatavas kapslis
30 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kapslit mitte alla neelata. Avada ja puistata toidule. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/013

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

mimpara 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 1 mg graanulid avatavas kapslis
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 1 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid avatavas kapslis
30 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kapslit mitte alla neelata. Avada ja puistata toidule. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/292/013

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 2,5 mg graanulid avatavas kapslis
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 2,5 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid avatavas kapslis
30 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kapslit mitte alla neelata. Avada ja puistata toidule. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/014

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

mimpara 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 2,5 mg graanulid avatavas kapslis
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 2,5 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid avatavas kapslis
30 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kapslit mitte alla neelata. Avada ja puistata toidule. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/292/014

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mimpara 5 mg graanulid avatavas kapslis
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 5 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid avatavas kapslis
30 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kapslit mitte alla neelata. Avada ja puistata toidule. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/292/015

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

mimpara 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mimpara 5 mg graanulid avatavas kapslis
tsinakaltseet

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 5 mg tsinakaltseeti (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid avatavas kapslis
30 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kapslit mitte alla neelata. Avada ja puistata toidule. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/04/292/015

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Mimpara 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Mimpara 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Mimpara 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tsinakaltseet (*Cinacalcet*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mimpara ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mimpara võtmist
3. Kuidas Mimpara't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mimpara't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mimpara ja milleks seda kasutatakse

Mimpara aitab kontrollida parathormooni (PTH), kaltsiumi ja fosfori taset teie organismis. Seda kasutatakse kõrvalkilpnäärmete haiguste raviks. Kõrvalkilpnäärmed on neli väikest nääret kaelal, kilpnäärme kõrval, mis toodavad parathormooni (PTH).

Mimpara't kasutatakse täiskasvanutel:

- sekundaarse hüperparatüreoosi raviks raske neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi nende vere puhastamiseks jääkainetest;
- kõrge kaltsiumisisalduse (hüperkaltseemia) vähendamiseks veres kõrvalkilpnäärme kasvajaga patsientidel;
- kõrge kaltsiumisisalduse (hüperkaltseemia) vähendamiseks veres primaarse hüperparatüreoosiga patsientidel, kui näärme eemaldamine ei ole võimalik.

Mimpara't kasutatakse lastel vanuses 3 kuni 18 aastat

- sekundaarse hüperparatüreoosi raviks tõsise neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi vere puhastamiseks jääkainetest, ning kelle seisund ei ole ravitav teiste ravimeetoditega.

Primaarse ja sekundaarse hüperparatüreoosi korral toodab kõrvalkilpnääre liigselt PTH-d.

„Primaarse“ all mõeldakse hüperparatüreoosi, mis ei ole põhjustatud mõne muust seisundist ja „sekundaarse“ all mõeldakse mõnest muust seisundist, nt neeruhaigusest, põhjustatud hüperparatüreoosi. Nii primaarne kui sekundaarne hüperparatüreoos võivad põhjustada kaltsiumikadu luudes, mis võib viib luuvalu ja luumurdude, südame ja veresoonte häirete, neerukivide, psüühiliste haiguste ja kooma tekkeni.

2. Mida on vaja teada enne Mimpara võtmist

Ärge võtke Mimpara't, kui te olete tsinakaltseedi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge võtke Mimpara't, kui teie vere kaltsiumisisaldus on madal. Arst jälgib teie vere kaltsiumisisaldust.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mimpara võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne Mimpara võtmist rääkige oma arstile, kui teil on või on millalgi olnud:

- **krampe** (tõmbusi või krambihoogusid); krambioht on suurem, kui teil on varem krampe olnud;
- **probleeme maksaga;**
- **südamepuudulikkus.**

Mimpara langetab kaltsiumisisaldust. Mimpara'ga ravitud lastel ja täiskasvanutel on teatatud eluohtlikest juhtudest ja surmajuhudest seoses madala kaltsiumitasemega (hüpokaltseemia).

Öelge oma arstile, kui te ravi ajal Mimpara'ga kogete madala kaltsiumisisalduse ükskõik millist järgnevalt loetletud ilmingut: lihaste spasmid, tõmbused või krambid, sõrmede, varvaste või suuümbruse tuimus või kirvendus, krambihood, segasus või teadvuskadu.

Kaltsiumi madal tase võib mõjutada teie südamerütmi. Öelge oma arstile, kui ravi ajal Mimpara'ga hakkab teie süda lööma ebatavaliselt kiiresti või tekib südamekloppimine, kui teil on probleeme südamerütmiga või te võtate ravimeid, mille kohta on teada, et need põhjustavad probleeme südamerütmiga.

Täiendavat teavet vt lõik 4.

Ravi ajal Mimpara'ga öelge oma arstile:

- kui te hakkate suitsetama või loobute suitsetamisest, sest see võib mõjutada Mimpara toimet.

Lapsed ja noorukid

Kõrvalkilpnäärme kasvajaga või primaarse hüperparatüreoosiga lapsed, kes on nooremad kui 18 aastat, ei tohi Mimpara't võtta.

Kui teil ravitakse sekundaarset hüperparatüreoosi, peab arst kontrollima teie vere kaltsiumisisaldust enne ravi alustamist ja ravi ajal Mimpara'ga. Te peate teavitama oma arsti, kui te kogete mõnda madala kaltsiumisisalduse eelnevalt loetletud ilmingut.

On tähtis, et te võtate Mimpara't, nagu arst on soovitanud.

Muud ravimid ja Mimpara

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti etelkaltsetiidi või ükskõik millist teist ravimit, mis langetab vere kaltsiumisisaldust.

Samaaegne ravi etelkaltsetiidi ja Mimpara'ga ei ole lubatud.

Öelge oma arstile, kui te võtate järgnevaid ravimeid.

Nendelaadsed ravimid võivad mõjutada Mimpara toimet:

- **naha ja seeninfektsioonide** ravimid (ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool);
- **bakteriaalsete infektsioonide** ravimid (telitromütsiin, rifampitsiin ja tsiprofloksatsiin);
- **HIV** infektsiooni ja AIDS-i ravimid (ritonaviir);
- **depressiooni** ravim (fluvoksamiin).

Mimpara võib mõjutada nendelaadsete ravimite toimet:

- **depressiooni** ravimid (amitriptüliin, desipramiin, nortriptüliin ja klomipramiin);
- **kõha** leevendamiseks kasutatav ravim (dekstrometorfaan);
- **südame rütmihäirete** ravimid (flekaniid ja propafenoon);
- **kõrgenenud vererõhu** ravim (metoprolol).

Mimpara koos toidu ja joogi

Mimpara't võetakse koos söögiga või vahetult pärast sööki.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Mimpara't ei ole uuritud rasedatel. Kui te olete rase, võib teie arst otsustada ravi muuta, sest Mimpara võib kahjustada sündimata last.

Ei ole teada, kas Mimpara imendub rinnapiima. Teie arst räägib teiega, kui peate katkestama rinnaga toitmise või ravi Mimpara'ga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mimpara'ga ravitavalatel patsientidel on teatatud pööratustundest ja krambihoogetest. Kui teil on need kõrvaltoimed, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Mimpara sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, ette ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Mimpara't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Arst ütleb teile, kui palju Mimpara't te peate võtma.

Mimpara't võetakse suu kaudu söögi ajal või vahetult pärast sööki. Tablett tuleb sisse võtta tervelt ja seda ei tohi närida, purustada või poolitada.

Mimpara on saadaval ka graanulitena avatavates kapslites. Lapsed, kelle raviannus on väiksem kui 30 milligrammi või kes ei ole suutelised tablette neerlama, peavad võtma Mimpara graanuleid.

Ravi ajal võetakse teilt regulaarselt vereproove, mille alusel teie arst jälgib ravi edenemist ja vajadusel muudab annust.

Kui teil ravitakse sekundaarset hüperparatüreosi

Mimpara avaline algannus täiskasvanutel on 30 mg (üks tablett) Mimpara't üks kord ööpäevas.

Mimpara tavaline alustusannus lastel vanuses 3 kuni 18 aastat on mitte rohkem kui 0,20 milligrammi kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas.

Kui teil ravitakse kõrvalkilpnäärme vähki või primaarset hüperparatüreosi

Mimpara tavaline algannus täiskasvanutel on 30 mg (üks tablett) Mimpara't kaks korda ööpäevas.

Kui te võtate Mimpara't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Mimpara't rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Üleannuse võimalikud nähud on tundetuse või torkiv tunne suu ümber, lihasvalu või krambid ja tõmbused.

Kui te unustate Mimpara't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te unustate Mimpara't võtta, võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge oma arstile kohe, kui:

- teil tekib tuimus või kirvendus suu ümber, lihasvalu, krambid või krambihood; need võivad olla vere madala kaltsiumisisalduse (hüpokaltseemia) ilmingud;
- teil tekib näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib raskendada neelamist või hingamist (angioödeem).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- iiveldus ja oksendamine; need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ega kesta kaua.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- peapööritus,
- tuimus- või kihelustunne (paresteesia),
- söögiisu kadu (anoreksia) või söögiisu vähenemine,
- lihasvalu (müalgia),
- nõrkus (asteenia),
- lööve,
- testosterooni sisalduse langus,
- kõrge kaaliumitase veres (hüperkaleemia),
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus),
- peavalu,
- krambid (tõmbused),
- madal vererõhk (hüpotensioon),
- ülemiste hingamisteede infektsioon,
- hingamisraskus (düspnoe),
- köha,
- kõrvetised (düspepsia),
- kõhulahtisus,
- kõhuvalu, valu kõhu ülaosas,
- kõhukinnisus,
- lihaskrambid,
- seljavalu,
- madal kaltsiumitase veres (hüpokaltseemia).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- nõgestõbi (urtikaaria),
- näo, huulte, suu, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem),
- ebatavaliselt kiire südamerütm või südamekloppimine, mis võivad olla seotud vähenenud kaltsiumisisaldusega veres (QT-intervalli pikenemine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale).

Väga vähestel südamepuudulikkusega patsientidel on pärast Mimpara võtmist seisund halvenenud ja/või täheldatud vererõhu langust (hüpotensiooni).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mimpara't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage Mimpara't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mimpara sisaldab

- Toimeaine on tsinakaltseet. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg, 60 mg või 90 mg tsinkaltseeti (vesinikkloriidina).
- Abiained on:
 - Eelželatiniseeritud maisitärklis
 - Mikrokristalliline tselluloos
 - Povidoon
 - Krospovidoon
 - Magneesiumstearaat
 - Kolloidne veevaba ränidioksiid
- Tabletid on kaetud:
 - Karnauba vahaga
 - *Opadry* roheline värvaine (sisaldab laktoosmonohüdraati, hüpromelloosi, titaandioksiidi (E171), glütserooltriatsetaati, FD&C sinist (E132), kollast raudoksiidi (E172))
 - *Opadry* värvitu (sisaldab hüpromelloosi, makrogooli)

Kuidas Mimpara välja näeb ja pakendi sisu

Mimpara on heleroheline õhukese polümeerikattega tablett. Tabletid on ovaalsed ning nende ühele küljele on trükitud „30“, „60“ või „90“ ning teisele küljele „AMG“.

30 mg tabletid on ligikaudu 9,7 mm pikad ja 6,0 mm laiad.

60 mg tabletid on ligikaudu 12,2 mm pikad ja 7,6 mm laiad.

90 mg tabletid on ligikaudu 13,9 mm pikad ja 8,7 mm laiad.

Mimpara on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30 mg, 60 mg või 90 mg õhukese polümeerikattega tablette. Igas blisterpakendis on 14, 28 või 84 tabletti kartongkarbis.

Mimpara on saadaval karpi pakendatud pudelites, mis sisaldavad 30 mg, 60 mg või 90 mg õhukese polümeerikattega tablette. Igas karbis on 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

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, filiaal
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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Mimpara 1 mg graanulid avatavas kapslis Mimpara 2,5 mg graanulid avatavas kapslis Mimpara 5 mg graanulid avatavas kapslis Tsinakaltseet

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mimpara ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mimpara võtmist
3. Kuidas Mimpara't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mimpara't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mimpara ja milleks seda kasutatakse

Mimpara aitab kontrollida parathormooni (PTH), kaltsiumi ja fosfori taset teie organismis. Seda kasutatakse kõrvalkilpnäärmete haiguste raviks. Kõrvalkilpnäärmed on neli väikest näärret kaelal, kilpnäärme kõrval, mis toodavad parathormooni (PTH).

Mimpara't kasutatakse täiskasvanutel:

- sekundaarse hüperparatüreoosi raviks raske neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi nende vere puhastamiseks jääkainetest;
- kõrge kaltsiumisisalduse (hüperkaltseemia) vähendamiseks veres kõrvalkilpnäärme kasvajaga patsientidel;
- kõrge kaltsiumisisalduse (hüperkaltseemia) vähendamiseks veres primaarse hüperparatüreoosiga patsientidel, kui näärme eemaldamine ei ole võimalik.

Mimpara't kasutatakse lastel vanuses 3 kuni 18 aastat

- sekundaarse hüperparatüreoosi raviks tõsise neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi vere puhastamiseks jääkainetest, ning kelle seisund ei ole ravitav teiste ravimeetoditega.

Primaarse ja sekundaarse hüperparatüreoosi korral toodab kõrvalkilpnääre liigselt PTH-d.

„Primaarse“ all mõeldakse hüperparatüreoosi, mis ei ole põhjustatud mõne muust seisundist ja „sekundaarse“ all mõeldakse mõnest muust seisundist, nt neeruhaigusest, põhjustatud hüperparatüreoosi. Nii primaarne kui sekundaarne hüperparatüreoos võivad põhjustada kaltsiumikadu luudes, mis võib viib luuvalu ja luumurdude, südame ja veresoonte häirete, neerukivide, psüühiliste haiguste ja kooma tekkeni.

2. Mida on vaja teada enne Mimpara võtmist

Ärge võtke Mimpara't, kui te olete tsinakaltseedi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge võtke Mimpara't, kui teie vere kaltsiumisisaldus on madal. Arst jälgib teie vere kaltsiumisisaldust.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mimpara võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne Mimpara võtmist rääkige oma arstile, kui teil on või on millalgi olnud:

- **krampe** (tõmbulusi või krambihoogusid); krambioht on suurem, kui teil on varem krampe olnud;
- **probleeme maksaga;**
- **südamepuudulikkus.**

Mimpara langetab kaltsiumisisaldust. Mimpara'ga ravitud lastel ja täiskasvanutel on teatatud eluohtlikest juhtudest ja surmajuhudest seoses madala kaltsiumitasemega (hüpokaltseemia).

Õelge oma arstile, kui te ravi ajal Mimpara'ga kogete madala kaltsiumisisalduse ükskõik millist järgnevalt loetletud ilmingut: lihaste spasmid, tõmbulused või krambid, sõrmede, varvaste või suuümbruse tuimus või kirvendus, krambihood, segasus või teadvuskadu.

Kaltsiumi madal tase võib mõjutada teie südamerütmi. Õelge oma arstile, kui ravi ajal Mimpara'ga hakkab teie süda lööma ebatavaliselt kiiresti või tekib südameklõppimine, kui teil on probleeme südamerütmiga või te võtate ravimeid, mille kohta on teada, et need põhjustavad probleeme südamerütmiga.

Täiendavat teavet vt lõik 4.

Ravi ajal Mimpara'ga õelge oma arstile:

- kui te hakkate suitsetama või loobute suitsetamisest, sest see võib mõjutada Mimpara toimet.

Lapsed ja noorukid

Kõrvalkilpnäärme kasvajaga või primaarse hüperparatüreoosiga lapsed, kes on nooremad kui 18 aastat, ei tohi Mimpara't võtta.

Kui teil ravitakse sekundaarset hüperparatüreoosi, peab arst kontrollima teie vere kaltsiumisisaldust enne ravi alustamist ja ravi ajal Mimpara'ga. Te peate teavitama oma arsti, kui te kogete mõnda madala kaltsiumisisalduse eelnevalt loetletud ilmingut.

On tähtis, et te võtate Mimpara't, nagu arst on soovitanud.

Muud ravimid ja Mimpara

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti etelkaltsetiidi või ükskõik millist teist ravimit, mis langetab vere kaltsiumisisaldust.

Samaaegne ravi etelkaltsetiidi ja Mimpara'ga ei ole lubatud.

Õelge oma arstile, kui te võtate järgnevaid ravimeid.

Nendelaadsed ravimid võivad mõjutada Mimpara toimet:

- **naha** ja **seeninfektsioonide** ravimid (ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool);
- **bakteriaalsete infektsioonide** ravimid (telitromütsiin, rifampitsiin ja tsiprofloksatsiin);
- **HIV** infektsiooni ja AIDS-i ravimid (ritonaviir);
- **depressiooni** ravim (fluvoksamiin).

Mimpara võib mõjutada nendelaadsete ravimite toimet:

- **depressiooni** ravimid (amitriptüliin, desipramiin, nortriptüliin ja klomipramiin);
- **kõha** leevendamiseks kasutatav ravim (dekstrometorfaan);

- **südame rütmihäirete** ravimid (flekaniid ja propafenoon);
- **kõrgenenud vererõhu** ravim (metoprolool).

Mimpara koos toidu ja joogi

Mimpara't võetakse koos söögiga või vahetult pärast sööki.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Mimpara't ei ole uuritud rasedatel. Kui te olete rase, võib teie arst otsustada ravi muuta, sest Mimpara võib kahjustada sündimata last.

Ei ole teada, kas Mimpara imendub rinnapiima. Teie arst räägib teiega, kui peate katkestama rinnaga toitmise või ravi Mimpara'ga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mimpara'ga ravitavalatel patsientidel on teatatud pöörivusest ja krambihoogetest. Kui teil on need kõrvaltoimed, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

3. Kuidas Mimpara't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Arst ütleb teile, kui palju Mimpara't te peate võtma.

Ärge neelake kapsleid tervelt alla. Te peate kapsli avama ja võtma sisse kõik selles sisalduvad graanulid. Juhiseid Mimpara graanulite võtmise kohta lugege palun selle infolehe lõpus olevast lõigust.

Erineva toimeainesisaldusega graanuleid ei tohi segada, et vältida annustamisvigu.

Graanuleid peab võtma söögi ajal või vahetult pärast sööki.

Mimpara on saadaval ka tablettidena. Lapsed, kelle raviannus on suurem kui 30 milligrammi ja kes on suutelised tablette neelama, võivad võtta Mimpara tablette.

Ravi ajal võetakse teilt regulaarselt vereproove, mille alusel teie arst jälgib ravi edenemist ja vajadusel muudab annust.

Kui teil ravitakse sekundaarset hüperparatüreoosi

Mimpara tavaline algannus täiskasvanutel on 30 mg (üks tablett) Mimpara't üks kord ööpäevas.

Mimpara tavaline alustusannus lastel vanuses 3 kuni 18 aastat on mitte rohkem kui 0,20 milligrammi kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas.

Kui teil ravitakse kõrvalkilpnäärme vähki või primaarset hüperparatüreoosi

Mimpara tavaline algannus täiskasvanutel on 30 mg (üks tablett) Mimpara't kaks korda ööpäevas.

Kui te võtate Mimpara't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Mimpara't rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Üleannuse võimalikud nähud on tundetuse või torkiv tunne suu ümber, lihasvalu või krambid ja tõmbused.

Kui te unustate Mimpara't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te unustate Mimpara't võtta, võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge oma arstile kohe, kui:

- teil tekib tuimus või kirvendus suu ümber, lihasvalu, krambid või krambihood; need võivad olla vere madala kaltsiumisisalduse (hüpokaltseemia) ilmingud;
- teil tekib näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib raskendada neelamist või hingamist (angioödeem).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- iiveldus ja oksendamine; need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ega kesta kaua.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- peapööritus,
- tuimus- või kihelustunne (paresteesia),
- söögiisu kadu (anoreksia) või söögiisu vähenemine,
- lihasvalu (müalgia),
- nõrkus (asteenia),
- lõõve,
- testosterooni sisalduse langus,
- kõrge kaaliumitase veres (hüperkaleemia),
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus),
- peavalu,
- krambid (tõmbused),
- madal vererõhk (hüpotensioon),
- ülemiste hingamisteede infektsioon,
- hingamisraskus (düspnoe),
- köha,
- kõrvetised (düspepsia),
- kõhulahtisus,
- kõhuvalu, valu kõhu ülaosas,
- kõhukinnisus,
- lihaskrambid,
- seljavalu,
- madal kaltsiumitase veres (hüpokaltseemia).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- nõgestõbi (urtikaaria),
- näo, huulte, suu, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem),
- ebataavaliselt kiire südamerütm või südamekloppimine, mis võivad olla seotud vähenenud kaltsiumisisaldusega veres (QT-intervalli pikenedamine ja ventrikulaarne arütmia sekundaarselt hüpokaltseemiale).

Väga vähestel südamepuudulikkusega patsientidel on pärast Mimpara võtmist seisund halvenenud ja/või täheldatud vererõhu langust (hüpotensiooni).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mimpara't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kauta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Ärge hoidke Mimpara't segatuna toidu või joogiga.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mimpara sisaldab

- Toimeaine on tsinakaltseet. Üks kapsel sisaldab 1 mg, 2,5 mg või 5 mg tsinkaltseeti (vesinikkloriidina) graanulitena.
- Abiained on:
 - eelželatiniseeritud maisitärklis;
 - mikrokristalliline tselluloos;
 - povidoon;
 - kros-povidoon;
 - kolloidne veevaba ränidioksiid.
- Kapsli kate sisaldab:
 - trükitinti (must raudoksiid, shellak, propüleenglükool);
 - želatiini;
 - kollast raudoksiidi (E172) – 1 mg ja 2,5 mg kapslid;
 - indigokarmiini (E132) – 1 mg ja 5 mg kapslid;
 - titaandioksiidi (E171) – 1 mg, 2,5 mg ja 5 mg kapslid.

Kuidas Mimpara välja näeb ja pakendi sisu

Mipara graanulid on valged kuni valkjad ning on avatavates kapslites. Kapslitel on valge kapslikeha ja värviline kate ning ühel küljel on märgistus „1 mg“ (tumeroheline kate), „2,5 mg“ (kollane kate) või „5 mg“ (sinine kate) ja teisel küljel märgistus „AMG“.

Mimpara on 1 mg, 2,5 mg või 5 mg kapslitena pudelites, karbi sees. Ühes pudelis on 30 kapslit.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Müügiloa hoidja
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holland

Tootja
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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, filiaal
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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Juhised Mimpara graanulite võtmiseks

Manustada tuleb ainult graanulid. Kapsel ei ole sisse võtmiseks.

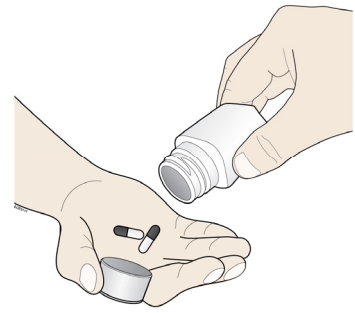
Te peate võtma graanuleid koos toidu või joogiga. Patsientidele, kes ei saa neelata, võib manustada graanuleid sondi (polüvinüülkloriidist nasogastraaltoru- või gastrostoomi) kaudu makku koos väikese koguse (vähemalt 5 milliliitrit) veega.

Patsientide jaoks, kes on suutelised neelama, vajate järgnevat:

väike kauss, tass või lusikas pehme toiduga (nt õunamahl või jogurt) või vedelikuga (nt õunamahl või lahus neeruhaigete väikelapsele). Vett ei soovitata, sest see muudab ravimi maitse mõruks. Kasutatava toidu hulk sõltub sellest, mitu kapslit on vaja ööpäevas võtta:

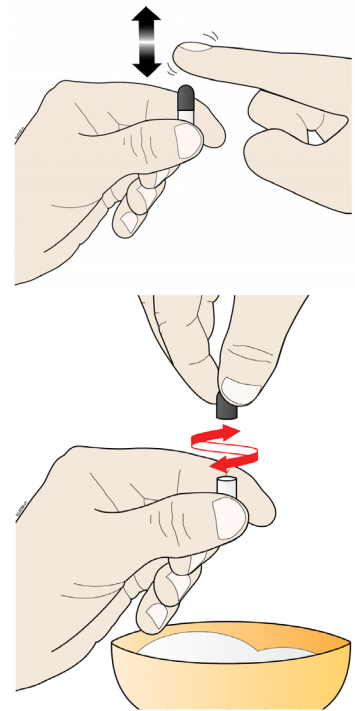
- 1 kuni 3 kapslit kasutage vähemalt 1 supilusikatäit (15 milliliitrit) ööpäevas
- 4 kuni 6 kapslitt kasutage vähemalt 2 supilusikatäit (30 milliliitrit) ööpäevas

- Peske hoolikalt käsi seebi ja veega.
- Kontrollige, et teil on õige toimeainesisaldusega kapslid.
- Puhta tööpinna kohal võtke pudelist nii mitu kapslit, nagu arst või apteeker on öelnud, et te peate võtma.
- Ärge segage erineva toimeainesisaldusega graanuleid, et vältida annustamisvigu.

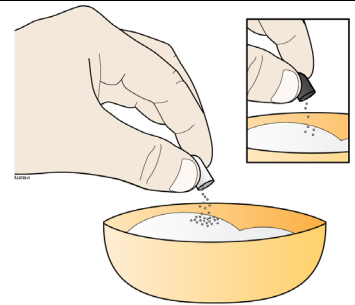


Kapsli avamiseks:

- hoidke igat kapslit püstiasendis (värviline kate ülespoole);
- koputage õrnalt kapslile, et selle sisu asetuks kapsli põhja (kapsli valgesse ossa);
- hoidke kapslit püstiasendis pehme toidu või vedeliku kohal;
- pigistage õrnalt kapsli katet ja keerake pisut eemaldamiseks, vältides kapsli sisu laialipudenemist.



- tühjendage kapsli kogu sisu toidu või vedeliku sisse.
- Veenduge, et kapsli katteossa jäänud ravim saaks samuti tühjendatud toidu või vedeliku sisse.



Hävitage kapsli osad.



Manustage kogu söök või vedelik kohe. Kui te võtsite Mimpara graanuleid koos toiduga, jooge midagi peale, et tagada kogu ravimi allaneelamine.