

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mimpara 30 mg kalvopäällysteiset tabletit.  
Mimpara 60 mg kalvopäällysteiset tabletit.  
Mimpara 90 mg kalvopäällysteiset tabletit.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mg sinakalseettia (hydrokloridina).  
Yksi tabletti sisältää 60 mg sinakalseettia (hydrokloridina).  
Yksi tabletti sisältää 90 mg sinakalseettia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää 2,74 mg laktoosia.  
Yksi 60 mg:n tabletti sisältää 5,47 mg laktoosia.  
Yksi 90 mg:n tabletti sisältää 8,21 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanvihreä soikea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”AMG” ja toisella puolella ”30”.

Vaaleanvihreä soikea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”AMG” ja toisella puolella ”60”.

Vaaleanvihreä soikea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”AMG” ja toisella puolella ”90”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Loppuvaiheen munuaistautiin liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin (HPT) hoitoon dialyysipotilaille.

Mimparaa voidaan käyttää osana kokonaishoitoa, johon tarpeen mukaan sisältyy fosfaatinsitojia ja/tai D-vitamiinivalmisteita (ks. kohta 5.1).

Hyperkalsemian vähentämiseen potilaille, joilla on:

- lisäkilpirauhasen syöpä.
- primaarinen hyperparatyreoosi ja joilla lisäkilpirauhasen poisto olisi aiheellinen seerumin kalsiumarvojen perusteella (voimassa olevien hoitosuosituksen mukaan) mutta poistoleikkaus ei ole kliinisesti tarkoituksenmukainen tai se on vasta-aiheinen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

#### *Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat*

Aikuisten suositeltu aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Mimpara-annos titrataan 2–4 viikon välein enintään annokseen 180 mg kerran vuorokaudessa, kunnes saavutetaan lisäkilpirauhashormonin (PTH) tavoitetaso, joka on dialyysipotilailla 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) intaktin PTH:n (iPTH) määrittystä käytettäessä. PTH on määritettävä aikaisintaan 12 tunnin kuluttua Mimpara-annoksesta. Tämänhetkisiin hoitosuosituksiin olisi perehdyttävä.

PTH on määritettävä 1–4 viikon kuluttua Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Ylläpito-hoidon aikana PTH on tarkistettava noin 1–3 kuukauden välein. PTH-määrittäminen voi perustua joko intaktin PTH:n tai bioaktiivisen PTH:n mittaukseen. Mimpara ei muuta intaktin ja bioaktiivisen PTH:n välistä suhdetta.

Annosta titrattaessa seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava usein, ja aina 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annostuksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava noin kerran kuukaudessa, kun ylläpitoannos on määritetty. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä, jos seerumin kalsium laskee viitealueen alapuolelle, ja myös muun samanaikaisen lääkityksen annostusta on säädettävä tarvittaessa (ks. kohta 4.4).

#### *Lapset ja nuoret*

Mimparaa ei ole tarkoitettu lapsille eikä nuorille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

#### *Aikuiset ja iäkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat*

Mimparan suositeltu aloitusannos aikuisille on 30 mg kahdesti vuorokaudessa. Mimpara-annos titrataan 2–4 viikon välein seuraavaa järjestystä noudattaen: 30 mg kahdesti vuorokaudessa, 60 mg kahdesti vuorokaudessa, 90 mg kahdesti vuorokaudessa ja 90 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa tarpeen mukaan, kunnes seerumin kalsiumpitoisuus laskee viitealueen ylärajalle tai sen alapuolelle. Kliinisissä tutkimuksissa käytetty enimmäisannostus oli 90 mg neljästi vuorokaudessa.

Seerumin kalsiumpitoisuus on määritettävä 1 viikon kuluessa Mimpara-hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Seerumin kalsiumpitoisuus on tarkistettava 2–3 kuukauden välein, kun ylläpitoannos on määritetty. Kun Mimpara-annostus on titrattu enimmäisannokseen, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti. Mimpara-hoidon lopettamista on harkittava, ellei seerumin kalsiumarvon lasku pysy kliinisesti merkittävällä tasolla (ks. kohta 5.1).

#### *Lapset ja nuoret*

Mimparaa ei ole tarkoitettu lapsille eikä nuorille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Aloitusannoksen säätö ei ole tarpeen. Mimparan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja hoitoa on seurattava tarkoin annosta titrattaessa ja hoidon jatkuessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

## Antotapa

Suun kautta. Mimpara on suositeltavaa ottaa ruoan kanssa tai heti aterian jälkeen, sillä tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseetin hyötyosuus suurenee, kun se otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa jakaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Kouristuskohtaukset

Kliinisissä tutkimuksissa kouristuskohtauksia esiintyi 1,4 prosentilla Mimpara-hoitoa saaneista ja 0,7 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Vaikka on epäselvää, mistä ero raportoitujen kouristuskohtausten esiintyvyydessä johtui, merkittävän seerumin kalsiumpitoisuuden laskun tiedetään lisäävän kouristusalttiutta.

#### Hypotensio ja/tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on todettu yksittäisissä tapauksissa idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt. Näiden tapausten syy-yhteyttä sinakalseettiin ei voitu täysin sulkea pois, ja ne voivat liittyä seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen. Kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota esiintyi 7 prosentilla sinakalseettia ja 12 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista, ja sydämen vajaatoimintaa todettiin 2 prosentilla sinakalseettia tai lumevalmistetta saaneista potilaista.

#### Seerumin kalsium

Mimpara-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan seerumin (albumiinikorjattu) kalsiumpitoisuus on viitealueen alapuolella. Hypokalsemian oireita voivat olla parestesiat, lihaskipu, lihaskrampit, tetania ja kouristukset. Seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen voi myös pidentää QT-aikaa, mikä voi altistaa kammioperäisille rytmihäiriöille. QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä on raportoitu sinakalseettihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on muita QT-aikaa pidentäviä riskitekijöitä, kuten tiedossa oleva synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa.

Koska sinakalseetti pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta, potilaita on seurattava tarkoin hypokalsemian ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.2). Kun Mimparaa annettiin kroonista munuaistautia sairastaville dialyysipotilaille, seerumin kalsium laski arvon 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l) alapuolelle 4 prosentilla potilaista. Hypokalsemiatapauksissa seerumin kalsiumpitoisuutta voidaan suurentaa käyttämällä kalsiumia sisältäviä fosfaatinsojia, D-vitamiinivalmisteita ja/tai muuttamalla dialyysinesteen kalsiumpitoisuutta. Ellei hypokalsemia korjaudu, Mimpara-annostusta on pienennettävä tai hoito on lopetettava.

Sinakalseettia ei ole tarkoitettu kroonista munuaistautia sairastaville potilaille, jotka eivät ole dialyysihoidossa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että sinakalseettia saavista kroonista munuaistautia sairastavista potilaista niillä, jotka eivät ole dialyysihoidossa, on suurempi hypokalsemian (seerumin kalsium < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) vaara kuin niillä, jotka ovat dialyysihoidossa, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumin lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

#### Yleiset

Potilaille saattaa kehittyä adynaaminen luutauti, jos PTH-pitoisuus on jatkuvasti pienempi kuin noin 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan verrattuna intaktin PTH:n määrittämissä. Jos Mimpara-hoitoa

saavien potilaiden PTH-arvo laskee suositellun tavoitealueen alapuolelle, Mimiran ja/tai D-vitamiinivalmisteiden annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava.

### Testosteronipitoisuus

Loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden testosteronipitoisuus on usein viitealueen alapuolella. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli loppuvaiheen munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita, Mimiran-hoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden laskun mediaani oli 31,3 % ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden 16,3 % kuuden hoitokuukauden aikana. Tämän tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa Mimiran-hoitoa saaneiden potilaiden vapaan testosteronin pitoisuuden ja testosteronin kokonaispitoisuuden lasku ei enää lisääntynyt 3 vuoden jakson aikana. Seerumin testosteronipitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei tunneta.

### Maksan vajaatoiminta

Sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa olla 2–4 kertaa suurempi kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pughin luokitus) yhteydessä, joten Mimiran käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa ja hoitoa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkkeiden vaikutus sinakalseettiin

Sinakalseetti metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymien välityksellä. Käytettäessä samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-estäjää, ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa), sinakalseetin pitoisuus nousi noin kaksinkertaiseksi. Mimiran-annostuksen säätö voi olla tarpeen, jos Mimiran saava potilas aloittaa tai lopettaa sellaisten lääkkeiden käytön, jotka ovat tämän entsyymien voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri) tai indusioijia (esim. rifampisiini) (ks. kohta 4.4).

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että sinakalseetti metaboloituu osittain CYP1A2:n välityksellä. Tupakointi indusoi CYP1A2-entsyymiä: sinakalseetin puhdistuman havaittiin olevan 36–38 % suurempi tupakoitsijoilla kuin tupakoimattomilla. CYP1A2-estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) vaikutusta sinakalseetin pitoisuuteen plasmassa ei ole tutkittu. Annoksen säätö voi olla tarpeen, jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin tai jos samanaikainen hoito voimakkaalla CYP1A2:n estäjällä aloitetaan tai lopetetaan.

*Kalsiumkarbonaatti*: Kalsiumkarbonaatin (1500 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

*Sevelameeri*: Sevelameerin (2400 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

*Pantopratsoli*: Pantopratsolin (80 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei muuttanut sinakalseetin farmakokinetiikkaa.

### Sinakalseetin vaikutus muihin lääkkeisiin

Sytokromi P450 2D6 -entsyymien (CYP2D6) välityksellä metaboloituvat lääkkeet: Sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä. Samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen säätää, jos Mimiran annetaan yhdessä sellaisten yksilöllisesti titrattavien lääkeaineiden kanssa, joiden

terapeuttinen indeksi on kapea ja jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymin välityksellä (esim. flekainidi, propafenoni, metoprololi, desipramiini, nortriptyliini, klomipramiini) (ks. kohta 4.4).

*Desipramiini:* Pääasiassa CYP2D6:n välityksellä metaboloituvan trisyklisen masennuslääkkeen desipramiinin pitoisuus suureni merkittävästi, 3,6-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli 3,0–4,4) normaaleilla CYP2D6-metaboloijilla, kun sinakalseettia (90 mg kerran vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti desipramiinin (50 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.

*Varfariini:* Sinakalseetin toistuvat oraaliset annokset eivät vaikuttaneet varfariinin farmakokinetiikkaan eivätkä farmakodynamiikkaan (tromboplastiiniajan ja hyytymistekijä VII:n perusteella mitattuna).

Sinakalseetti ei vaikuta R- eikä S-varfariinin farmakokinetiikkaan, eikä sen toistuva annostelu potilaille aiheuta autoinduktiota, mikä osoittaa, ettei sinakalseetti indusoi ihmisen CYP3A4-, CYP1A2- eikä CYP2C9-entsyymiä.

*Midatsolaami:* Sinakalseetin (90 mg) samanaikainen käyttö suun kautta annetun CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatin midatsolaamin (2 mg) kanssa ei muuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaa. Nämä tiedot viittaavat siihen, ettei sinakalseetti vaikuttaisi niiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka metaboloituvat CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä, kuten tietyt immunosuppressorit, siklosporiini ja takrolimuusi mukaan luettuina.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Sinakalseetin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Tiineiden rottien ja kaniinien tutkimuksissa ei havaittu alkio-/sikiötoksisuutta, lukuun ottamatta rotilla havaittua sikiöiden painon laskua annostasoilla, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoille (ks. kohta 5.3.). Mimparaa voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö sinakalseetti äidinmaitoon. Sinakalseetti erittyy imettävien rottien maitoon, ja maidon ja plasman lääkeainepitoisuuden suhde on suuri. Kun hyödyt ja haitat on arvioitu huolellisesti, joko imettäminen tai Mimpara-hoito on lopetettava.

##### Hedelmällisyys

Sinakalseetin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tiedetyt haittavaikutukset voivat kuitenkin vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Kontrolloiduissa tutkimuksissa annettiin Mimparaa 656 potilaalle ja lumevalmistetta 470 potilaalle enintään 6 kuukauden ajan. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi, jota esiintyi 31 prosentilla Mimparaa ja 19 prosentilla lumetta saaneista potilaista, ja oksentelu, jota esiintyi Mimpara-ryhmässä 27 prosentilla ja lumeryhmässä 15 prosentilla potilaista. Pahoinvointi ja oksentelu

oli useimmilla potilailla lievää tai kohtalaista ja ohimenevää. Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pääasiassa pahoinvointi (1 % lumeryhmän ja 5 % sinakalseettiryhmän potilaista) ja oksentelu (< 1 % lumeryhmän ja 4 % sinakalseettiryhmän potilaista).

Alla luetellaan kliinisissä lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden sinakalseettihoitoon arvioitiin näytön perusteella olevan vähintään mahdollinen ja joita raportoitiin sinakalseettia saaneilla potilailla enemmän kuin lumehoitoa saaneilla. Luokituksessa noudatetaan seuraavaa käytäntöä: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000).

#### *Immuunijärjestelmä*

Melko harvinaiset: yliherkkyysoireet

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Yleiset: ruokahaluttomuus

#### *Hermosto*

Yleiset: huimaus, parestesia

Melko harvinaiset: kouristuskohtaukset

#### *Ruoansulatuselimistö*

Hyvin yleiset: pahoinvointi, oksentelu

Melko harvinaiset: dyspepsia, ripuli

#### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Yleiset: ihottuma

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Yleiset: lihaskipu

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit*

Yleiset: heikotus (voimattomuus)

#### *Tutkimukset*

Yleiset: hypokalsemia (ks. kohta 4.4), testosteronipitoisuuden lasku (ks. kohta 4.4)

### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Mimparan turvallisuusprofiili on näissä potilasryhmissä yleisesti samanlainen kuin kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla. Yleisimmät haittavaikutukset näissä potilasryhmissä olivat pahoinvointi ja oksentelu. Kouristuskohtauksia raportoitiin melko harvoin.

### Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Mimparan markkinoille tulon jälkeen on todettu seuraavia haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei pystytä arvioimaan käytettävissä olevien tietojen perusteella:

- markkinoille tulon jälkeen turvallisuusseurannassa on todettu yksittäisissä tapauksissa idiosynkraattista verenpaineen laskua ja/tai sydämen vajaatoiminnan pahenemista sinakalseettia saaneilla potilailla, joiden sydämen toiminta oli heikentynyt
- allergisia reaktioita, myös angioedeemaa ja urtikariaa
- hypokalsemian aiheuttamaa QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

## 4.9 Yliannostus

Dialyysipotilaille on annettu turvallisesti annoksia, jotka on titrattu tasolle 300 mg kerran vuorokaudessa.

Mimparan yliannos voi johtaa hypokalsemiaan. Yliannostapauksissa on seurattava hypokalsemiaan viittaavia oireita ja löydöksiä, ja hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Koska sinakalseetti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei ole tehokas hoito yliannostapauksissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumtasapainoon vaikuttavat valmisteet, lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkeaineet. ATC-koodi: H05BX01.

#### Vaikutusmekanismi

Lisäkilpirauhasen pääsolun pinnalla oleva kalsiumia aistiva reseptori on tärkein PTH:n eritystä säätelevä tekijä. Sinakalseetti on kalsimimeettinen aine, joka pienentää suoraan PTH-pitoisuutta lisäämällä kalsiumia aistivan reseptorin herkkyyttä solunulkoiselle kalsiumille. PTH:n vähenemiseen liittyy samanaikainen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen.

PTH:n väheneminen on sidoksissa sinakalseetin pitoisuuteen.

Kun vakaa tila on saavutettu, seerumin kalsiumpitoisuus pysyy samana koko annosvälin ajan.

#### Sekundaarinen hyperparatyreoosi

Kolmessa 6 kuukauden kliinisessä lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana loppuvaiheen munuaistautia sairastavia dialyysipotilaita, joilla oli hallitsematon sekundaarinen hyperparatyreoosi (n = 1136). Demografiset ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat verrattavissa sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavien dialyysipotilaiden populaation vastaaviin ominaisuuksiin. Intaktin PTH:n lähtöarvojen keskiarvo oli näiden kolmen tutkimuksen sinakalseettiryhmissä 733 pg/ml (77,8 pmol/l) ja lumeryhmissä 683 pg/ml (72,4 pmol/l). Tutkimukseen otettaessa 66 % potilaista sai D-vitamiinivalmisteita ja > 90 % sai fosfaatinsitojia. Intaktin PTH:n pitoisuus, seerumin kalsium-fosforitulo (Ca x P) sekä kalsium- ja fosforipitoisuus pienenevät merkittävästi sinakalseettia saaneilla potilailla verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin, jotka saivat tavanomaista hoitoa. Tulokset olivat yhtäpitävät kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Primaarisen päätetapahtuman (niiden potilaiden osuus, joilla intakti PTH oli  $\leq 250$  pg/ml ( $\leq 26,5$  pmol/l)), saavutti näissä kolmessa tutkimuksessa 41 %, 46 % ja 35 % sinakalseettia saaneista potilaista ja 4 %, 7 % ja 6 % lumevalmistetta saaneista potilaista. Intaktin PTH:n pitoisuus laski  $\geq 30$  % noin 60 prosentilla sinakalseettia saaneista potilaista, ja tämä vaikutus oli johdonmukainen intaktin PTH:n lähtöarvosta riippumatta. Seerumin Ca x P -tulo laski keskimäärin 14 %, kalsiumarvo keskimäärin 7 % ja fosforiarvo keskimäärin 8 %.

Intaktin PTH:n ja Ca x P -tulon lasku säilyi ainakin 12 hoitokuukauden ajan. Sinakalseetti pienensi intaktin PTH:n pitoisuutta, Ca x P -tuloa sekä kalsiumin ja fosforin pitoisuutta intaktin PTH:n tai Ca x P -tulon lähtöarvosta, dialyysityypistä (PD tai HD), dialyysin kestosta ja D-vitamiinivalmisteiden käytöstä riippumatta.

PTH-pitoisuuden pienenemiseen liittyi luun aineenvaihdunnan mittareiden (luuspesifinen alkalinen fosfataasi, N-telopeptidi, luun vaihdunta ja luufibroosi) ei-merkittävä lasku. Kuusi ja 12 kuukautta kestäneiden kliinisten tutkimusten yhdistetyistä tuloksista tehtyjen post hoc -analyysien mukaan

luunmurtumien ja lisäkilpirauhasen poiston Kaplan–Meier-estimaatit olivat pienemmät sinakalseettia saaneessa ryhmässä kuin vertailuryhmässä.

Tutkimukset osoittivat, että kun sinakalseettia annettiin potilaille, joilla oli krooninen munuaistauti ja sekundaarinen hyperparatyreoosi mutta jotka eivät olleet dialyysihoidossa, PTH-arvot laskivat samassa määrin kuin dialyysipotilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja sekundaarinen hyperparatyreoosi. Hoidon tehoa, turvallisuutta, optimaalisia annoksia ja hoitotavoitteita ei kuitenkaan ole vahvistettu niiden munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, jotka eivät vielä ole dialyysihoidossa. Nämä tutkimukset osoittavat, että hypokalsemian vaara on suurempi niillä sinakalseettia saavilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, jotka eivät ole dialyysihoidossa, kuin sinakalseettia saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla dialyysipotilailla, mikä voi johtua alhaisemmista kalsiumin lähtöarvoista ja/tai jäljellä olevasta munuaistoiminnasta.

### Lisäkilpirauhasen syöpä ja primaarinen hyperparatyreoosi

Tutkimuksessa sinakalseettia annettiin 46 potilaalle (29:llä oli lisäkilpirauhasen syöpä ja 17:llä primaarinen hyperparatyreoosi (lisäkilpirauhasen poisto oli epäonnistunut tai se oli vasta-aiheinen)) enintään 3 vuoden ajan (lisäkilpirauhasen syöpää sairastaville potilaille keskimäärin 328 vuorokautta ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaville keskimäärin 347 vuorokautta). Sinakalseetin annostus oli vähintään 30 mg kahdesti vuorokaudessa ja enintään 90 mg neljästi vuorokaudessa. Tutkimuksen primaarinen päätetapahtuma oli seerumin kalsiumarvon lasku  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Potilailla, joilla oli lisäkilpirauhasen syöpä, seerumin kalsiumin keskiarvo laski arvosta 14,1 mg/dl (3,5 mmol/l) arvoon 12,4 mg/dl (3,1 mmol/l), ja primaarista hyperparatyreoosia sairastavien potilaiden seerumin kalsium laski arvosta 12,7 mg/dl (3,2 mmol/l) arvoon 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l). Lisäkilpirauhasen syöpää sairastaneista 29 potilaasta 18:lla (62 %) ja primaarista hyperparatyreoosia sairastaneista 17 potilaasta 15:llä (88 %) seerumin kalsium laski  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Sinakalseetin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–6 tunnissa oraalisen Mimpara-annoksen jälkeen. Tutkimusten välisten vertailujen perusteella tyhjään mahaan otetun sinakalseetin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on noin 20–25 %. Jos Mimpara otetaan ruoan kanssa, sinakalseetin hyötyosuus suurenee noin 50–80 %. Plasman sinakalseettipitoisuuden suureneminen on riippumaton ruoan rasvapitoisuudesta.

Jos annos oli suurempi kuin 200 mg, imeytyminen saturoitui, mikä johtui todennäköisesti huonosta liukoisuudesta.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on suuri (noin 1000 litraa), mikä viittaa voimakkaaseen jakautumiseen. Sinakalseetti sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu vain hyvin vähäisessä määrin punasoluihin.

Imeytymisen jälkeen sinakalseettipitoisuudet pienenevät kaksivaiheisesti. Alkuvaiheen puoliintumisaika on noin 6 tuntia ja loppuvaiheen puoliintumisaika 30–40 tuntia. Vakaan tilan sinakalseettipitoisuus saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä. Sinakalseetin farmakokinetiikka ei muutu ajan myötä.

### Biotransformaatio

Sinakalseetti metaboloituu useiden entsyymien välityksellä. Näistä tärkeimmät ovat CYP3A4 ja CYP1A2 (CYP1A2:n osuutta ei ole selvitetty tarkemmin kliinisesti). Merkittävimmät verenkierrassa tavattavat metaboliitit ovat inaktiivisia.



*In vitro* -tutkimusten perusteella sinakalseetti on voimakas CYP2D6:n estäjä, mutta kliinisinä pitoisuuksina se ei estä muiden CYP-entsyymien, kuten CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n, toimintaa eikä myöskään indusoi CYP1A2:n, CYP2C19:n eikä CYP3A4:n toimintaa.

### Eliminaatio

Terveille tutkittaville annettu radioaktiivisesti merkitty 75 mg:n sinakalseettiannos metaboloitui nopeasti ja tehokkaasti ensin hapettumalla ja sen jälkeen konjugoitumalla. Metaboliittien erittyminen munuaisten kautta oli radioaktiivisen annoksen tärkein eliminaatiotie. Noin 80 % annoksesta erittyi virtsaan ja 15 % ulosteeseen.

### Lineaarisuus/epälineaarisuus

Sinakalseetin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot suurenevät lähes lineaarisesti annosalueella 30–180 mg kerran vuorokaudessa.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

PTH-pitoisuus alkaa pienentyä pian annoksen ottamisen jälkeen ja saavuttaa pohjalukeman 2–6 tunnin kuluttua annoksesta, eli samaan aikaan kun sinakalseetin  $C_{max}$ -arvo saavutetaan. Kun sinakalseetin pitoisuus alkaa jälleen pienentyä, PTH-arvo nousee, kunnes annoksen ottamisesta on kulunut 12 tuntia, minkä jälkeen PTH:n suppressio pysyy jokseenkin vakaana vuorokauden pituisen annosvälin loppuun asti. Mimaralla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa PTH-pitoisuus mitattiin annosvälin lopussa.

*Iäkkäät:* Sinakalseetin farmakokineetiikassa ei ole havaittu potilaan ikään liittyviä kliinisesti merkittäviä muutoksia.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Sinakalseetin farmakokineettinen profiili on lievää, kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja hemodialyysi- ja peritoneaalidialyysipotilailla samanlainen kuin terveillä koehenkilöillä.

*Maksan vajaatoiminta:* Lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut mainittavasti sinakalseetin farmakokineetiikkaan. Sinakalseetin keskimääräinen AUC-arvo oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 2 kertaa suurempi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 4 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta on normaali. Sinakalseetin puoliintumisajan keskiarvo pitenee kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä 33 % ja vaikean vajaatoiminnan yhteydessä 70 %. Maksan toiminnan heikkeneminen ei vaikuta sinakalseetin sitoutumiseen plasman proteiineihin. Koska jokaisen potilaan annos titrataan turvallisuutta ja tehoa mittaavien parametrien perusteella, annostusta ei tarvitse erikseen muuttaa maksan vajaatoiminnan perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Sukupuoli:* Sinakalseetin puhdistuma saattaa olla pienempi naisilla kuin miehillä. Koska annokset titrataan jokaiselle potilaalle yksilöllisesti, annostusta ei tarvitse erikseen muuttaa sukupuolen perusteella.

*Lapset:* Sinakalseetin farmakokineetiikkaa on tutkittu 12:lla kroonista munuaistautia sairastavalla dialyysihoidossa olevalla 6–17-vuotiaalla lapsipotilaalla suun kautta annetun 15 mg:n kerta-annoksen jälkeen. AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen keskiarvot (AUC 23,5 (vaihteluväli 7,22–77,2) ng\*h/ml ja  $C_{max}$  7,26 (vaihteluväli 1,80–17,4) ng/ml) poikkesivat enintään noin 30 % terveiden aikuisten AUC- ja  $C_{max}$ -keskiarvoista (AUC 33,6 (vaihteluväli 4,75–66,9) ng\*hr/ml ja  $C_{max}$  5,42 (vaihteluväli 1,41–12,7) ng/ml), jotka saatiin 30 mg:n kerta-annoksen jälkeen yhdessä tutkimuksessa. Koska lapsia koskevaa tutkimustietoa on vähän, ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että kevyempien/nuorempien lasten sinakalseettialtistus on suurempi kuin painavampien/vanhempien lasten altistus saman annoksen jälkeen. Farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla toistuvien annosten jälkeen.

*Tupakointi:* Sinakalseetin puhdistuma on tupakoitsijoilla suurempi kuin tupakoimattomilla, mikä johtuu todennäköisesti CYP1A2-välitteisen metabolian induktiosta. Jos potilas aloittaa tai lopettaa tupakoinnin, sinakalseetin pitoisuus plasmassa saattaa muuttua ja annoksen säätö voi olla tarpeen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sinakalseetti ei ollut teratogeeninen kaniineille annoksena, joka oli AUC-arvon perusteella 0,4-kertainen ihmisen sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannokseen (180 mg/vrk) verrattuna. Rottien ei-teratogeeninen annos oli AUC-arvon perusteella 4,4-kertainen sekundaarisen hyperparatyreoosin hoidossa käytettävään enimmäisannokseen verrattuna. Vaikutuksia urosten tai naaraiden fertiiliteettiin ei havaittu, kun altistus oli 4-kertainen verrattuna ihmisille suositeltuun annokseen 180 mg/vrk (pienessä potilaspopulaatiossa, joka sai kliinistä enimmäisannostusta 360 mg/vrk, turvallisuusmarginaalit olisivat noin puolet edellä ilmoitetuista).

Tiineiden rottien paino laski hieman ja ruoan kulutus väheni suurimmilla annostasoilla. Sikiöiden paino laski, kun rotille annettiin annoksia, jotka aiheuttivat emoille vaikeaa hypokalsemiaa. Sinakalseetin on havaittu läpäisevän kaniinien istukan.

Sinakalseetilla ei ole havaittu genotoksisuuteen tai karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia. Toksisuustutkimuksiin perustuvat turvallisuusmarginaalit ovat pieniä eläinkoemalleissa havaitun annosta rajoittavan hypokalsemian vuoksi. Jyrsijöillä esiintyi kaihia ja mykiönsamentumaa toistuvien annosten toksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, mutta vastaavaa vaikutusta ei havaittu koirilla eikä apinoilla eikä myöskään kliinisissä tutkimuksissa, joissa kaihin kehittymistä seurattiin. Hypokalsemian tiedetään aiheuttavan kaihia jyrsijöille.

*In vitro* -tutkimuksissa serotoniinin kuljettajan IC<sub>50</sub>-arvo todettiin 7 kertaa suuremmaksi ja K<sub>ATP</sub>-kanavien IC<sub>50</sub>-arvo 12 kertaa suuremmaksi kuin kalsiumia aistivan reseptorin EC<sub>50</sub>-arvo, joka oli saatu samoissa kokeellisissa olosuhteissa. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Sinakalseetin mahdollista vaikutusta näihin sekundaarisiin kohteisiin ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

#### Tabletin päällyste

Karnaubavaha  
Opadry II vihreä: (Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), glyseroltriasetaatti, indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172))  
Opadry kirkas: (Hypromelloosi, makrogoli)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Läpipainopakkaus: 4 vuotta.

Tablettipurkki: 4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Aclar/PVC/PVAc/Aluminium-läpipainolevy, jossa on 14 tablettia. Pakkauskoot: 1 läpipainolevy (14 tablettia), 2 läpipainolevyä (28 tablettia), 6 läpipainolevyä (84 tablettia) pahvipakkauksessa.

Pahvipakkaukseen pakattu polyeteenistä (HDPE) valmistettu tablettipurkki, jossa on pumpulitäyte sekä polypropeeninen turvakorkki, joka on suljettu sinetöimällä. Yksi tablettipurkki sisältää 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/04/292/001 – 14 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/002 – 28 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/003 – 84 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/004 – 30 tabletin purkki

EU/1/04/292/005 – 14 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/006 – 28 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/007 – 84 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/008 – 30 tabletin purkki

EU/1/04/292/009 – 14 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/010 – 28 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/011 – 84 tabletin pahvikotelo

EU/1/04/292/012 – 30 tabletin purkki

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. lokakuuta 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. syyskuuta 2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15. tammikuuta 2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.