

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Синакалцет Тева 30 mg филмирани таблетки
Cinacalcet Teva 30 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160122
Разрешение №	B6/MK/Mp-51917
Одобрение №	13.10.2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 30 mg синакалцет (cinacalcet) (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлозелена до зелена, филмирана таблетка с овална форма (10 mm x 6 mm), маркирана от едната страна на таблетката с "C30" и равна от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (НРТ) при възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) с поддържаща диализна терапия.

Педиатрична популация

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (НРТ) при деца на възраст на 3 и повече години с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) с поддържаща диализна терапия, при които вторичният НРТ не е успешно контролиран със стандартна терапия (вж. точка 4.4).

Когато е уместно, Синакалцет Тева може да се използва като част от терапевтична схема, включваща фосфат-свързващи вещества и/или витамин D стероли (вж. точка 5. 1).

Паратиреоиден карцином и първичен НРТ при възрастни

Намаляване на хиперкалциемията при възрастни пациенти с:

- паратиреоиден карцином
- първичен НРТ, при който би била показана паратиреоидектомия на базата на серумните нива на калций (както е определено в съответните указания за лечение), но при който паратиреоидектомията не е клинично подходяща или е противопоказана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Вторичен хиперпаратиреоидизъм



Възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

Препоръчителната начална доза за възрастни е 30 mg еднократно дневно. Синакалцет Тева трябва да се титрира на всеки 2 до 4 седмици до максимална доза 180 mg еднократно дневно, за да се постигне таргетна стойност на паратиреоидния хормон (PTH) при пациенти на диализа между 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) при интактен PTH (iPTH) анализ. Нивата на PTH трябва да се определят най-малко 12 часа след приемане на дозата Синакалцет Тева. Трябва да се прави справка със съвременните терапевтични ръководства.

PTH трябва да се измерва 1 до 4 седмици след започване или коригиране на дозата на Синакалцет Тева. PTH трябва да се проследява приблизително на всеки 1-3 месеца по време на поддържащия период. За измерване нивата на PTH може да се използва или интактният PTH (iPTH) или биоинтактният PTH (biPTH); лечението със Синакалцет Тева не повлиява връзката между iPTH и biPTH.

Корекция на дозата въз основа на серумните нива на калций

Коригираният серумен калций трябва да се измерва и контролира и трябва да бъде на или над долната референтна граница на нормата преди прилагане на първата доза Синакалцет Тева (вж. точка 4.4). Референтните граници на калций могат да се различават в зависимост от методите, използвани от местната лаборатория.

По време на титрирането на дозата е необходимо серумните нива на калция да бъдат проследявани често в продължение на 1 седмица след началото или коригирането на дозата на Синакалцет Тева. След като се установи поддържащата доза, е необходимо приблизително ежемесечно измерване на серумния калций. В случай, че коригираните нива на калций в серума спаднат под 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и / или се наблюдават симптоми на хипокалциемия, се препоръчва следното лечение:

Коригирани нива на серумния калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), или при наличие на клинични симптоми на хипокалциемия	Според клиничната преценка за да се повиши серумният калций може да се използват калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, витамин D стероли и/или да се коригират калциевите концентрации в диализния разтвор.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия, въпреки опитите за повишаване на серумния калций	Понижете дозата или отложете приложението на Синакалцет Тева.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия и невъзможност да се увеличи дозата на витамин D	Отложете приложението на Синакалцет Тева, докато нивата на серумния калций достигнат 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) и/или симптомите на хипокалциемия отзвучат. Лечението трябва да се възобнови, като се използва следващата най-ниска доза на Синакалцет Тева.

Педиатрична популация

Преди да се приложи първата доза Синакалцет Тева коригираният серумен калций трябва да бъде на горната граница на нормата или по-висок за спрямо определените за възрастта референтни граници и трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.4). Референтните граници на калций се различава в зависимост от методите, използвани от местната лаборатория и възрастта на детето/пациента.

Препоръчителната начална доза за деца на възраст > 3 години до < 18 години е < 90 mg/kg веднъж дневно въз основа на сухото тегло на пациента (вж. таблица 1).



Дозата може да бъде повишена за да се постигне желаният целеви диапазон на iPTH. Дозата трябва да се повишава постепенно чрез наличните дозови концентрации (вж. таблица 1) не често отколкото на всеки 4 седмици. Дозата може да се повиши до максимална доза от 2,5 mg/kg/ден, без да се надвишава общата дневна доза от 180 mg.

Таблица 1. Дневна доза на Синакалцет Тева при педиатрични пациенти

Сухо тегло на пациента (kg)	Начална доза (mg)	Налични последователни концентрации на дозата (mg)
10 до < 12,5	1	1, 2.5, 5, 7.5, 10 и 15
≥ 12,5 до < 25	2,5	2.5, 5, 7.5, 10, 15 и 30
≥ 25 до < 36	5	5, 10, 15, 30 и 60
≥ 36 до < 50		5, 10, 15, 30, 60 и 90
≥ 50 до < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 и 120
> 75	15	15, 30, 60, 90, 120 и 180

Коригиране на дозата въз основа на нивата на ПТХ

Нивата на РТН трябва да се измерят най-малко 12 часа след прилагането на Синакалцет Тева, а iPTH трябва да се измери 1 до 4 седмици след началото на лечението или коригиране на дозата на Синакалцет Тева.

Дозата трябва да се коригира въз основа на iPTH, както е показано по-долу:

- Ако iPTH е <150 pg/ml (15,9 pmol/l) и > 100 pg/ml (10,6 pmol/l), понижете дозата на Синакалцет Тева до предходната по-ниска доза.
- Ако iPTH <100 pg/ml (10,6 pmol/l), лечението със Синакалцет Тева трябва да се спре, приложението на Синакалцет Тева трябва да се възобнови отново с предходната по-ниска доза, когато iPTH е > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Ако лечението със Синакалцет Тева е спряно за повече от 14 дни, започнете лечението с препоръчителната начална доза.

Коригиране на дозата въз основа на серумните нива на калций

Серумният калций трябва да бъде измерен в рамките на 1 седмица след започване на лечението или коригиране на дозата на Синакалцет Тева.

След като се установи поддържащата доза, се препоръчва ежеседмично измерване на серумния калций. Серумните нива на калций при педиатрични пациенти трябва да се поддържат в границите на нормата. Ако нивата на серумния калций спаднат под допустимите граници или се появят симптоми на хипокалциемия, е необходимо да се предприемат подходящи стъпки за коригиране на дозата, както е показано в таблица 2 по-долу:

Таблица 2. Корекция на дозата при педиатрични пациенти ≥ 3 до <18 години

Коригирани нива на серумния калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки за дозировка
Коригираният серумен калций е на долната граница на нормата определена за възрастта или под нея или при поява на симптоми на хипокалциемия, независимо от нивото на калций.	Спрете лечението със Синакалцет Тева. * Да се приложат калциеви добавки, калций-съдържащи, фосфат-свързващи вещества и / или витамин D стероли, както е клинично указано.



Коригираният общ серумен калций е над определената за възрастта долна граница на нормата и	Възобновете лечението с предходната по-ниска доза. Ако лечението със Синакалцет Тева е спряно за повече от 14 дни, то трябва да се възобнови отново с препоръчителната начална доза.
Симптомите на хипокалциемията са отзвучали.	Ако пациентът е получавал най-ниската доза (1 mg / ден) преди прекратяване на лечението, възобновете лечението със същата доза (1 mg / ден).

* Ако дозата е спряна, коригираният серумен калций трябва да бъде измерен в рамките на 5 до 7 дни

Безопасността и ефикасността на синакалцет при деца на възраст под 3 години за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм не са установени. Няма достатъчно данни.

Преминаване на лечение от етелкалцетид към синакалцет

Преминаването от етелкалцетид към синакалцет и подходящият период на диализа не са проучвани при пациенти. При пациенти, които са прекратили приема на етелкалцетид, синакалцет не трябва да се започва, докато не бъдат завършени поне три последващи хемодиализни сесии, след което трябва да се измери серумният калций. Уверете се, че нивата на серумния калций са в нормалните граници преди започване на лечение със синакалцет (вж. точки 4.4 и 4.8).

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

За възрастни препоръчителната начална доза на Синакалцет Тева е 30 mg два пъти дневно. Дозата на Синакалцет Тева трябва да се титрира на всеки 2 до 4 седмици чрез последващи дози от 30 mg два пъти дневно, 60 mg два пъти дневно, 90 mg два пъти дневно и 90 mg три или четири пъти дневно, когато е необходимо да се намали серумната калциева концентрация до или под горната граница на нормата. Максималната доза, използвана в клинични изпитвания е 90 mg четири пъти дневно.

Серумният калций трябва да бъде измерван за 1 седмица след началото или след коригиране на дозата на Синакалцет Тева. След като бъдат установени поддържащите дозови нива, серумният калций трябва да бъде измерван на всеки 2 до 3 месеца. След титриране до максималната доза на Синакалцет Тева, серумният калций трябва да бъде мониториран периодично; ако не се поддържа клинично значимо намаляване на серумния калций, трябва да се обсъди прекратяване на терапията със Синакалцет Тева (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на синакалцет при деца за лечение на паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм не са установени. Няма налични данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на началната доза. Синакалцет Тева трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане и лечението трябва да се наблюдава стриктно по време на титриране на дозата и продължителна терапия (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат цели, и не трябва да се дъвчат, смачкват или разделят.



Препоръчва се Синакалцет Тева да се приема с храна или скоро след хранене, тъй като проучванията са показали, че бионаличността на синакалцет се повишава, когато се приема с храна (вж. точка 5.2).

За деца, които се нуждаят от дози по-ниски от 30 mg или които не могат да поглъщат таблетки, се предлагат и други лекарствени форми.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Хипокалциемия (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Серумен калций

Има съобщения за животозастрашаващи събития и събития с фатален изход, свързани с хипокалциемия, при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани със синакалцет. Проявите на хипокалциемия може да включват парестезии, миалгия, крампи, тетания и конвулсии. Намалването на серумния калций може също да удължи QT интервала, което може да доведе до камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия. Съобщени са случаи на удължаване на QT интервала и камерна аритмия при пациенти, лекувани със синакалцет (вж. точка 4.8). Препоръчва се повишено внимание при пациенти с други рискови фактори за удължаване на QT интервала, като пациенти с доказан вроден синдром на удължен QT интервал или пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала.

Тъй като синакалцет намалява серумния калций, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за появата на хипокалциемия (вж. точка 4.2). Серумният калций трябва да се измерва в рамките на 1 седмица след започване или коригиране на дозата на Синакалцет Тева.

Възрастни

Лечение със синакалцет не трябва да се започва при пациенти със серумен калций (коригиран по отношение на албумин) под долната граница на нормата.

Приблизително 30% от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, лекувани със синакалцет, са имали най-малко една стойност на серумния калций по-ниска от 7,5mg/dl (1,9 mmol/l).

Педиатрична популация

Синакалцет трябва да се прилага само за лечение на вторичен НРТ при деца на възраст над 3 години с ESRD на поддържаща диализна терапия, при които вторичният НРТ не е контролиран адекватно със стандартната терапия, когато серумният калций е на горната граница на нормата, определена за възрастта или над нея.

По време на терапията със синакалцет се препоръчва внимателно проследяване на нивата на серумния калций (вж. точка 4.2) и съблюдаване на лечението от страна на пациента. Лечение със Синакалцет не трябва да се започва или дозата да се повишава, ако се подозира, че пациентът не спазва лечението.

Преди началото на лечение със синакалцет и по време на лечението, трябва да се оценяват рисковете и ползите от лечението и способността на пациента да спазва препоръките за проследяване и предотвратяване на риска от хипокалциемия.



Педиатричните пациенти и / или грижещите се за тях трябва да са информирани за симптомите на хипокалциемията и за важноста да се спазват инструкциите за проследяване на серумния калций, дозировката и начинът на приложение.

Пациенти с ХБН, които не са на диализа

Синакалцет не е показан при пациенти с ХБН, които не са на диализа. Проучванията са показали, че при възрастни пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет съществува повишен риск от поява на хипокалциемия (серумни нива на калций < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]), в сравнение с пациенти с ХБН на диализа, лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниски изходни калциеви нива и/или наличие на остатъчна бъбречна функция.

Гърчове

Съобщавани са случаи на гърчове при пациенти, лекувани със синакалцет (вж. точка 4.8). Прагът за гърчове се понижава при значително намаляване на серумните нива на калций. Поради това при пациенти, които приемат синакалцет серумните нива на калций трябва да се проследяват внимателно, особено при пациенти с анамнеза за гърчове.

Хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност

Съобщавани са случаи на хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност, при които причинно-следствена връзка със синакалцет не може да бъде напълно изключена и вероятно се медира от намаляване на серумните нива на калций (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Синакалцет Тева трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи и други лекарствени продукти, за които е известно, че понижават серумния калций. Нивата на серумния калций трябва стриктно да се проследяват (вж. точка 4.5).

Пациентите, които приемат Синакалцет Тева, не трябва да приемат етелкалцетид. Едновременното им приложение може да доведе до тежка хипокалциемия.

Общи

Може да се развие костно заболяване, свързано с адинамия, ако нивата на ПТХ са хронично намалени приблизително 1,5 пъти под горната граница на нормата при иПТХ анализ. Ако при пациенти, лекувани със Синакалцет Тева, нивата на ПТХ намалеят под препоръчителните таргетни граници, дозата на Синакалцет Тева и/или на витамин D стероли трябва да бъде намалена или терапията да бъде прекъсната.

Нива на тестостерон

Нивата на тестостерон са често под нормалната граница при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. При клинично проучване на възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), които са на диализа, свободните нива на тестостерон намаляват след 6 месеца лечение с медиана от 31,3% при пациенти, лекувани със Синакалцет Тева и 16,3% при пациентите, лекувани с плацебо. Отвореното продължение на това проучване не показва по-нататъшно намаляване на концентрациите на свободния и общ тестостерон за период от 3 години при пациенти, лекувани със Синакалцет Тева. Клиничната значимост на намаляването на серумния тестостерон не е известна.

Чернодробно увреждане

Поради възможността плазмените нива на синакалцет да бъдат повишени 2 до 4 пъти при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh класификация) при 3 дни.



пациенти Синакалцет Тева трябва да се употребява с внимание и терапията трябва да се следи стриктно (вж. точки 4.2 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, за които е известно, че намаляват серумния калций

Едновременното приложение на други лекарствени продукти, за които е известно, че намаляват серумния калций и Синакалцет Тева може да доведе до повишен риск от хипокалциемия (вж. точка 4.4). Пациентите, приемащи Синакалцет Тева, не трябва да получават етелкалцетид (вж. точка 4.4).

Ефект на други лекарствени продукти върху синакалцет

Синакалцет се метаболизира частично от ензима CYP3A4. Едновременното приложение на кетоконазол 200 mg два пъти дневно, силен инхибитор на CYP3A4, причинява приблизително 2-кратно повишаване на нивата на синакалцет. Може да се наложи коригиране на дозата на Синакалцет Тева, ако пациент, получаващ Синакалцет Тева, започне или прекрати терапия със силен инхибитор (напр. кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктор (напр. рифампицин) на този ензим (вж. точка 4.4).

Данните *in vitro* показват, че синакалцет се метаболизира частично от CYP1A2. Тютюнопушенето индуцира CYP1A2; установено е, че клирънсът на синакалцет е 36-38% по-висок при пушачи, отколкото при непушачи. Ефектът на CYP1A2 инхибиторите (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин) върху плазмените нива на синакалцет не е проучван. Може да се наложи коригиране на дозата, ако пациентът започне или спре пушенето, или когато се започне или спре съпътстваща терапия със силни инхибитори на CYP1A2.

Калциев карбонат

Едновременното приложение на калциев карбонат (еднократна доза от 1 500 mg) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Севеламер

Едновременното приложение на севеламер (2 400mg трикратен прием) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Пантопразол

Едновременното приложение на пантопразол (80 mg еднократно дневно) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Ефект на синакалцет върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани от ензима P450 2D6 (CYP2D6): Синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6. Може да се изисква коригиране на дозата на едновременно прилагани лекарствени продукти, когато Синакалцет Тева се прилага с индивидуално титрирани вещества с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин).

Дезипрамин

Едновременното приложение на 90 mg синакалцет еднократно дневно с 50 mg дезипрамин, трициклически антидепресант, метаболизиращ се основно от CYP2D6, значително повишава експозицията на дезипрамин 3,6-кратно (90% CI 3,0, 4,4) при CYP2D6 екстензивни метаболитори.

Декстрометорфан

Многократни дози от 50 mg синакалцет повишават AUC на 30 mg декстрометорфан (които се метаболизира предимно от CYP2D6) 11 пъти при бързи метаболитори на CYP2D6.



Варфарин

Многократните перорални дози на синакалцет не повлияват фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин (измерени чрез протромбиново време и кръвосъсирващ фактор VII).

Липсата на ефект на синакалцет върху фармакокинетиката на R- и S-варфарин и липсата на автоиндукция при многократно приложение при пациенти показва, че синакалцет не е индуктор на CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 при хора.

Мидазолам

Едновременното приложение на синакалцет (90 mg) с перорално приложен мидазолам (2 mg), субстрат на CYP3A4 и CYP3A5, не повлиява фармакокинетиката на мидазолам. Тези данни предполагат, че синакалцет не би повлиял фармакокинетиката на тези лекарствени класове, които се метаболизират чрез CYP3A4 и CYP3A5, като определени имunosупресори, включително циклоспорин и такролимус..

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за употребата на синакалцет при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана ембрионална/фетална токсичност при проучвания при бременни плъхове и зайци, с изключение на намалено телесно тегло на фетуса при плъхове при дози, свързани с токсичност при майката (вж. точка 5.3).

Синакалцет Тева трябва да се прилага по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали синакалцет се екскретира в кърмата. Синакалцет се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация във високо съотношение мляко/плазма. След внимателна оценка на съотношението полза/риск, трябва да се вземе решение да се преустанови или кърменето, или лечението със Синакалцет Тева.

Фертилитет

Няма клинични данни относно ефекта на синакалцет върху фертилитета. При проучванията при животни няма ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Синакалцет Тева може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като при пациенти, приемащи този лекарствен продукт, се съобщават замаяване и гърчове (вж. Точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Вторичен хиперпаратиреоидизъм, паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

Въз основа на наличните данни от пациенти, получаващи синакалцет в плацебо-контролирани проучвания и проучвания с едно рамо, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции



са гадене и повръщане. Гаденето и повръщането са леки до умерени по тежест и с преходен характер при повечето от пациентите. Прекъсването на терапията в резултат на нежелани лекарствени реакции, е главно поради гадене и повръщане.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, считани най-малкото за възможно свързани с терапията със синакалцет при плацебо-контролирани проучвания и проучвания с едно рамо въз основа на оценка на доказателствата за причинно-следствена връзка, са изброени по-долу като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); неизвестна (не може да бъде оценена от наличните данни).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Чести*	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия Намален апетит
Нарушения на нервната система	Чести	Гърчове [†] Замаяност Парестезии Главоболие
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота*	Влошаване на сърдечната недостатъчност [†] Удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия [†]
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища Диспнея Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Повръщане
	Чести	Диспепсия Диария Коремна болка Болка в горната част на корема Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия Мускулни спазми Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения
Изследвания	Чести	Хипокалциемия Хиперкалиемия Понижени нива на тестостерон [†]



†вижте точка 4.4

*вижте в „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност

Установени са реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем и уртикария, по време на постмаркетинговата употреба на синакалцет. За честотата на индивидуалните предпочитани термини, включително на ангиоедем и уртикария, от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност

При постмаркетингово проследяване на безопасността има съобщения за случаи на идиосинкразия - хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти с нарушена сърдечна функция, които са лекувани със синакалцет, за честотата на които от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия

По време на постмаркетинговата употреба на синакалцет са установени случаи на удължаване на QT интервала и камерна аритмия като вторична проява на хипокалциемия, за честотата на които от наличните данни не може да бъде направена оценка (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на синакалцет за лечение на вторичен НРТ, при педиатрични пациенти с ESRD на диализа, е оценена в две рандомизирани контролирани проучвания и едно проучване с едно рамо (вж. точка 5.1). От всички педиатрични участници, приемали синакалцет в клинични проучвания, общо 19 лица (24,1%; 64,5 на 100 пациентски години) са имали поне едно нежелано събитие на хипокалциемия. Съобщен е фатален изход в педиатрично клинично изпитване при пациент с тежка хипокалциемия (вж. точка 4.4).

Синакалцет трябва да се използва при педиатрични пациенти само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При възрастни пациенти на хемодиализа са прилагани дози, титрирани до 300 mg еднократно дневно без поява на нежелани реакции. В едно клинично изпитване на педиатричен пациент на диализа е предписана дневна доза от 3,9 mg/kg, с последвала поява на лека стомашна болка, гадене и повръщане.

Предозирането на Синакалцет Тева може да доведе до хипокалциемия. В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат следени за признаци и симптоми на хипокалциемия, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Тъй като синакалцет се свързва във висока степен с плазмените протеини, хемодиализата не е ефективна за лечение на предозиране.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциева хомеостаза, антипаратиреоидни средства, АТС код: H05BX01

Механизъм на действие

Калций-сетивният рецептор по повърхността на главните клетки на паращитовидната жлеза е основен регулатор на секрецията на ПТХ (PTH). Синакалцет е калций-миметично средство, което директно намалява нивата на ПТХ чрез повишаване на чувствителността на калций-сетивния рецептор към извънклетъчния калций. Намаляването на ПТХ се свързва с едновременно намаляване на серумните нива на калций.

Намаляването на нивата на ПТХ корелира с концентрацията на синакалцет.

След достигане на стационарно състояние, серумните концентрации на калция остават постоянни през целия дозов интервал.

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

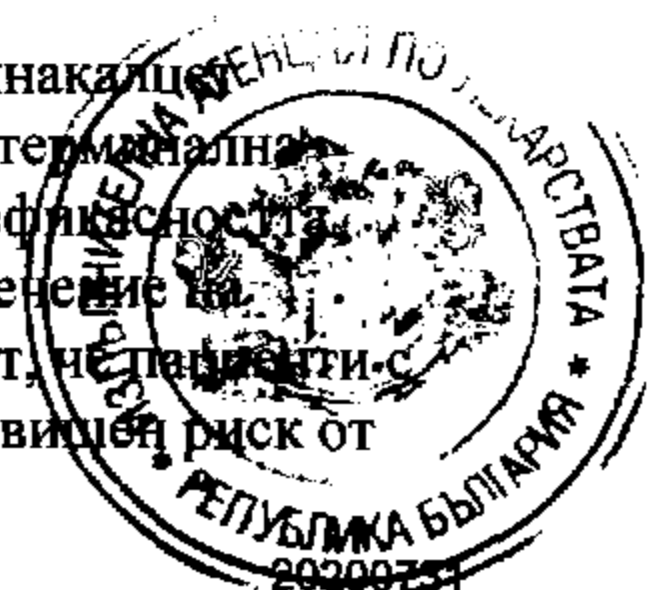
Възрастни

Проведени са три, шестмесечни двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) на диализа (n=1, 136) с неконтролиран вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ). Демографските и изходните характеристики са представителни за популацията пациенти на диализа с вторичен НРТ. Средните изходни iPTH концентрации при трите проучвания са 733 и 683 pg/ml (77,8 и 72,4 pmol/l) съответно за синакалцет и плацебо групите. 66% от пациентите са получавали витамин D стероли при включване в проучването и > 90% са получавали фосфат-свързващи вещества. Значимо намаляване на iPTH, серумните калциево-фосфорни продукти (Ca x P), калция и фосфора е установено при пациентите, лекувани със синакалцет, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти, получаващи стандартни грижи и резултатите се запазват при трите проучвания. При всяко от проучванията, първичната крайна точка (процент от пациентите с iPTH ≤ 250 pg/ml (26,5 pmol/l)) е постигната при 41%, 46% и 35% от пациентите, получаващи синакалцет, в сравнение с 4%, 7% и 6% от пациентите, получаващи плацебо. Приблизително 60% от пациентите, получаващи синакалцет, достигат ≥ 30% намаляване на iPTH нивата и този ефект се запазва при целия спектър от изходни iPTH нива. Средното намаляване на серумния Ca x P, калций и фосфор е съответно 14%, 7% и 8%.

Намаляването на iPTH и Ca x P се поддържа до 12 месеца от лечението. Синакалцет намалява нивата на iPTH и Ca x P, калция и фосфора, независимо от изходните iPTH или Ca x P нива, вида на диализата (PD спрямо HD), продължителността на диализата и дали се прилагат или не витамин D стероли.

Намаляването на ПТХ се свързва с незначително намаляване на маркерите на костния метаболизъм (костно-специфична алкална фосфатаза, N-телопептид, костен обмен и костна фиброза). При post-hoc анализи на сборни данни от 6 и 12 месечни клинични проучвания, оценката по Kaplan-Meier за костна фрактура и паратиреоидектомия е по-ниска при групата на синакалцет, в сравнение с контролната група.

Проучвания при пациенти с ХБН и вторичен ХПТ без диализа показват, че синакалцет намалява нивата на ПТХ в същата степен, както и при пациенти на диализа с терминална бъбречна недостатъчност и вторичен хиперпаратиреоидизъм. Въпреки това, ефективността, безопасността, оптималните дози и целите на лечение не са установени при лечение на пациенти с преддиализна бъбречна недостатъчност. Тези проучвания показват, че пациентите с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет, са изложени на повишен риск от



хипокалциемия, в сравнение с пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа и са лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниските изходни калциеви нива и/или наличието на остатъчна бъбречна функция.

EVOLVE (Оценка на лечението със синакалцет за намаляване на сърдечно-съдовите събития - Evaluation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) е рандомизирано, двойно-сляпо, клинично проучване, оценяващо синакалцет хидрохлорид спрямо плацебо за намаляване на риска от обща смъртност и сърдечно-съдови събития при 3 883 пациенти с вторичен ХПТ и ХБН, които получават диализа. Проучването не отговаря на основната си цел да покаже намаляване на риска от обща смъртност или сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт, хоспитализация за нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност или периферно съдово събитие (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). След коригиране за изходни характеристики при вторичен анализ, коефициентът на риска (HR) за първичната съставна крайна точка е 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на синакалцет за лечение на вторичен НРТ при педиатрични пациенти с ESRD, получаващи диализа, са оценени в две рандомизирани контролирани проучвания и едно проучване с едно рамо.

Проучване 1 е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, при което 43 пациенти на възраст от 6 до <18 години са били рандомизирани да получават или синакалцет (n = 22), или плацебо (n = 21). Проучването се състои от 24-седмичен период на титриране на дозата, последван от 6-седмична фаза на оценка на ефикасността (EAP) и 30-седмично открито продължение. Средната възраст на изходната стойност е 13 (в границите от 6 до 18) години. По-голямата част от пациентите (91%) са използвали стероли на витамин D в началото. Средните (SD) концентрации на изходните стойности на iPTH са 757,1 (440,1) pg/ml за групата на синакалцет и 795,8 (537,9) pg/ml за плацебо групата. Средните (SD) коригирани общи серумни концентрации на калций на изходно ниво са 9,9 (0,5) mg/dl за групата на синакалцет и 9,9 (0,6) mg/dl за плацебо групата. Средната максимална дневна доза синакалцет е 1,0 mg/kg /ден.

Процентът на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка (> 30% намаление от изходната стойност в средната плазмена iPTH по време на EAP; 25 до 30 седмици) е 55% в групата на синакалцет и 19,0% в групата на плацебо (p = 0,02). Средните серумни нива на калций по време на EAP са били в нормалните граници за групата на лечение със синакалцет. Това проучване е прекратено рано поради смърт с тежка хипокалциемия в групата на синакалцет (вж. точка 4.8).

Проучване 2 е открито проучване, при което 55 пациенти на възраст от 6 до <18 години (средно 13 години) са рандомизирани да получават или синакалцет в допълнение към стандартното лечение (SOC, n = 27), или SOC самостоятелно (n = 28). По-голямата част от пациентите (75%) са използвали стероли на витамин D в началото. Средните (SD) концентрации на iPTH на изходно ниво са 946 (635) pg/ml за групата на синакалцет + SOC и 1228 (732) pg/ml за SOC групата. Средните (SD) коригирани общи серумни концентрации на калций на изходно ниво са 9,8 (0,6) mg/dl за групата на синакалцет + SOC и 9,8 (0,6) mg/dl за SOC групата. 25 лица са получили поне една доза синакалцет, а средната максимална дневна доза синакалцет е 0,55 mg/kg/ден. Изследването не е постигнало първичната си крайна точка (> 30% намаление от изходната стойност на средната плазмена iPTH по време на EAP; седмици 17 до 20). Намаляване с > 30% от изходната стойност на средната плазмена iPTH по време на EAP е постигнато от 22% от пациентите в групата на синакалцет + SOC и 32% от пациентите в SOC групата.

Изследване 3 е 26-седмично, открито проучване за безопасност с едно рамо при пациенти на възраст от 8 месеца до <6 години (средна възраст 3 години). Пациентите, приемащи съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават коригирания интервал, са изключени от проучването. Средното сухо тегло на изходно ниво е 12 kg.



Началната доза синакалцет е 0,20 mg/kg. По-голямата част от пациентите (89%) са използвали стероли на витамин D в началото.

Седемнадесет пациенти са получили поне една доза синакалцет, а 11 са провели поне 12 седмици лечение. За възраст 2-5 години при никой не е постигнато коригиране на серумния калций <8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). При 71% (12 от 17) от пациентите в проучването концентрациите на iPTH са намалени с > 30% спрямо изходните стойности.

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

В едно проучване, 46 възрастни пациенти (29 с паратиреоиден карцином и 17 с първичен ХПТ и тежка хиперкалциемия, при които паратиреоидектомията е претърпяла неуспех или е противопоказана) са получавали синакалцет до 3 години (средно 328 дни при пациенти с паратиреоиден карцином и средно 347 дни при пациенти с първичен ХПТ). Синакалцет е прилаган в дози, вариращи от 30 mg два пъти дневно до 90 mg четири пъти дневно. Първичната крайна точка на проучването е намаляване на серумния калций от ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). При пациенти с паратиреоиден карцином, средните нива на серумния калций намаляват от 14,1 mg/dl до 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l до 3,1 mmol/l), докато при пациенти с първичен ХПТ нивата на серумния калций намаляват от 12,7 mg/dl до 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l до 2,6 mmol/l). При осемнадесет (18) от 29 пациенти (62%) с паратиреоиден карцином и 15 от 17 пациенти (88%) с първичен ХПТ е постигнато намаляване на серумния калций от ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

В 28 седмично, плацебо-контролирано проучване са включени 67 пациенти с първичен ХПТ, които отговарят на критериите за паратиреоидектомия въз основа на коригирания общ серумен калций (> 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) но $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), но не са в състояние да се подложат на паратиреоидектомия. Синакалцет е започнат в доза 30 mg два пъти дневно и е титриран до поддържане на концентрацията на коригирания общ серумен калций в нормални граници. Значително по-голям процент от пациентите, лекувани със синакалцет, са достигнали средна концентрация на коригирания общ серумен калций $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) и ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) намаляване от изходната стойност на средната концентрация на коригирания общ серумен калций, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (съответно 75,8% спрямо 0% и 84,8% спрямо 5,9%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на синакалцет, максимална плазмена концентрация на синакалцет се достига приблизително след 2 до 6 часа. Въз основа на сравнение между проучванията е установено, че абсолютната бионаличност на синакалцет, приет от участниците на гладно е около 20-25%. Приложението на синакалцет с храна води до увеличаване на бионаличността с приблизително 50-80%. Повишенията на плазмените концентрации на синакалцет са сходни, независимо от съдържанието на мазнини в храната.

При дози над 200 mg, абсорбцията е наситена, вероятно поради лоша разтворимост.

Разпределение

Обемът на разпределение е висок (приблизително 1 000 литра), което показва екстензивно разпределение. Синакалцет се свързва приблизително 97% с плазмените протеини и се разпределя минимално в еритроцитите.

След абсорбция, концентрациите на синакалцет намаляват по бифазен модел с начален полуживот приблизително 6 часа и терминален полуживот 30 до 40 часа. Стабилни нива на синакалцет се достигат за 7 дни с минимално кумулиране. Фармакокинетиката на синакалцет не се променя с времето.



Биотрансформация

Синакалцет се метаболизира чрез много ензими, предимно CYP3A4 и CYP1A2 (участието на CYP1A2 не е определено клинично). Основните циркулиращи метаболити са неактивни.

На базата на *in vitro* данни, синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6, но не е нито инхибитор на други CYP ензими при клинично достигнати концентрации, включително CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, нито индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

След приложение на радиоактивно-маркирана доза от 75 mg на здрави доброволци, синакалцет се метаболизира бързо и екстензивно чрез окисление, последвано от конюгация. Бъбречната екскреция на метаболитите е основният път за елиминиране на радиоактивните маркери. Приблизително 80% от дозата се установява в урината и 15% във фецеса.

Линейност/нелинейност

AUC и C_{max} на синакалцет се повишават приблизително линейно в дозовия диапазон от 30 до 180 mg еднократно дневно.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Скоро след прилагане на дозата, ПТХ започва да намалява до надир, приблизително 2 до 6 часа след дозата, съответстващо на C_{max} на синакалцет. След това, когато нивата на синакалцет започнат да намаляват, нивата на ПТХ се увеличават до 12 часа след дозата, след което супресията на ПТХ остава приблизително постоянна до края на дозовия интервал веднъж дневно. Нивата на ПТХ при клиничните изпитвания със синакалцет са измервани в края на дозовия интервал.

Старческа възраст

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на синакалцет, дължащи се на възрастта.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетичният профил на синакалцет при пациенти с лека, умерена и тежка бъбречна недостатъчност и при онези на хемодиализа или перитонеална диализа е сравним с този при здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност

Лекото чернодробно увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на синакалцет. В сравнение с хора с нормална чернодробна функция, средната AUC на синакалцет е приблизително 2 пъти по-висока при хора с умерено увреждане и приблизително 4 пъти по-висока при пациенти с тежко увреждане. Средният полуживот на синакалцет е удължен с 33% и 70% съответно при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Свързването на синакалцет с протеините не се повлиява от увредената чернодробна функция. При пациенти с чернодробно увреждане не се налага допълнително коригиране на дозата, тъй като дозите се титрират за всеки пациент на базата на параметрите за безопасност и ефикасност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол:

Клирънсът на синакалцет може да бъде по-нисък при жените, отколкото при мъжете. Тъй като дозите се титрират за всеки пациент, не се налага допълнително коригиране на дозата на базата на пола.



Педиатрична популация:

Фармакокинетиката на синакалцет е проучена при педиатрични пациенти на диализа с ESRD, на възраст от 3 до 17 години. След еднократно и многократно приложение на единични перорални дози синакалцет, плазмените концентрации на синакалцет (стойностите на C_{max} и AUC след нормализиране по доза и тегло) са подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти.

Извършен е популационен фармакокинетичен анализ за оценка на ефектите на демографските характеристики. Този анализ не показва значително влияние на възрастта, пола, расата, телесната повърхност и телесното тегло върху фармакокинетиката на синакалцет.

Тютюнопушене

Клирънсът на синакалцет е по-висок при пушачи, отколкото при непушачи, вероятно поради индукция на CYP1A2-медиран метаболизъм. Ако пациентът спре или започне тютюнопушене, плазмените нива на синакалцет може да се променят и може да се наложи коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Синакалцет не е тератогенен при зайци, когато се дава в доза 0,4 пъти над максималната доза при хора за вторичен ХПТ (180 mg дневно), на базата на AUC. Нетератогенната доза при плъхове е 4,4 пъти над максималната доза за вторичен ХПТ на базата на AUC. Няма ефекти върху фертилитета при мъжките или женските при експозиции до 4 пъти над дозата при хора от 180 mg/дневно (границата на безопасност при малка популация от пациенти, получаващи максимална клинична доза от 360 mg/дневно би представлявала половината от посочената по-горе).

При бременни плъхове се наблюдава леко намаляване на телесното тегло и консумацията на храна при най-високите дози. Намалено фетално тегло се наблюдава при плъхове при дози, при които майката е имала тежка хипокалциемия. Показано е, че при зайци синакалцет преминава плацентарната бариера.

Синакалцет не показва генотоксичен или карциногенен потенциал. Границите на безопасност от токсикологичните проучвания са малки, поради дозолимитиращата хипокалциемия, наблюдавана при животински модели. При проучванията за токсичност при многократно приложение и проучвания за карциногенен потенциал при гризачи, са наблюдавани катаракта и помътняване на лещата, но не са наблюдавани при кучета или маймуни или при клинични проучвания, където е проследявано образуването на катаракта. Известно е, че катаракта се появява при гризачи като резултат от хипокалциемията.

При *in vitro* проучвания е установено, че IC_{50} нивата за транспортера на серотонин и K_{ATP} каналите са били съответно 7 до 12 пъти по-високи, отколкото EC_{50} за калций-чувствителните рецептори, установени при същите експериментални условия. Клиничното значение не е известно, въпреки че възможността синакалцет да влияе върху тези вторични цели не може да бъде напълно изключена.

При проучвания за токсичност върху млади кучета, са наблюдавани тремор, като вторична реакция от намален серумен калций, повръщане, намалено телесно тегло и повишаване на телесното тегло, намалена маса на червените клетки, леко понижаване на параметрите на костната денситометрия, обратимо разширяване на растежните плочки на дългите кости и хистологични лимфоидни промени (ограничени до гръдната кухина и приписвани на хронична повръщане). Всички тези ефекти са наблюдавани при системна експозиция, на база на AUC приблизително еквивалентна на експозицията при пациенти на максимална доза за вторичен ХПТ.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Микрокристална целулоза

Кросповидон (тип В)

Магнезиев стеарат

Колоиден безводен силициев диоксид

Обвивка на таблетката

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк

Жълт железен оксид (E172)

Индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери:

PVC/ACLAR/PVC – алуминиев блистер, съдържащ 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1 таблетки на опаковка.

PVC/ACLAR/PVdC/PVC – алуминиев блистер, съдържащ 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1, 98, 98x1 таблетки на опаковка.

Бутилки:

Бутилка от бял полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова капачка с индукционно запечатване при топлина.

Бутилка от бял полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща HDPE туба с десикант силикагел, със защитена от деца полипропиленова капачка с индукционно запечатване при топлина.

Всяка бутилка съдържа 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20160122

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 април 2016 г.
Дата на подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

