

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Синакалцет Акорд 30 mg филмирани таблетки
Cinacalcet Accord 30 mg film-coated tablets
Синакалцет Акорд 60 mg филмирани таблетки
Cinacalcet Accord 60 mg film-coated tablets
Синакалцет Акорд 90 mg филмирани таблетки
Cinacalcet Accord 90 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150400;01;02
Разрешение №	BG/MKMP-59716
Одобрение №	31.05.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg синакалцет (*cinacalcet*) (като хидрохлорид (*as hydrchloride*)).

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg синакалцет (*cinacalcet*) (като хидрохлорид (*as hydrchloride*)).

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg синакалцет (*cinacalcet*) (като хидрохлорид (*as hydrchloride*)).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 30 mg съдържа 67,2mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 60 mg съдържа 134,3 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 90 mg съдържа 202,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлозелена, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с дължина 9,6-10,0 mm, означена със „С“ от едната страна и „30“ от другата.

Светлозелена, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с дължина 12,3-12,7 mm, означена със „С“ от едната страна и „60“ от другата.

Светлозелена, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с дължина 14,05-14,45 mm означена със „С“ от едната страна и „90“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при възрастни пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) на поддържаща диализна терапия.

Педиатрична популация

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при деца на възраст на и над 3 години с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) на поддържаща диализна терапия, при които вторичният ХПТ не се контролира достатъчно добре със стандартна терапия (вж. точка 4.4).



Когато е подходящо, Синакалцет Акорд 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 хиперпаратиреоидизъм при възрастни

Намаляване на хиперкалциемията при възрастни пациенти с:

- паратиреоиден карцином
- първичен ХПТ, 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 Акорд 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 (ПТХ) при пациенти на диализа между 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) при интактен ПТХ (иПТХ) анализ. Нивата на ПТХ трябва да се определят най-малко 12 часа след приемане на дозата Синакалцет Акорд. Трябва да се прави справка със съвременните терапевтични ръководства.

ПТХ трябва да се измерва 1 до 4 седмици след започване или коригиране на дозата на Синакалцет Акорд. ПТХ трябва да се следи приблизително на всеки 1-3 месеца по време на поддържащия период. За измерване нивата на ПТХ може да се използва или интактният ПТХ (иПТХ) или биointактният ПТХ (биПТХ); лечението със синакалцет не повлиява връзката между иПТХ и биПТХ.

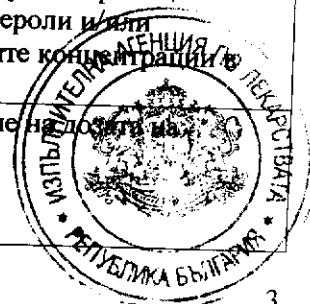
Коригиране на дозата на базата на серумните нива на калций

Коригираният серумен калций трябва да се измерва и проследява, и трябва да бъде на или над долната граница на нормата преди приложение на първата доза Синакалцет Акорд (вж. точка 4.4). Нормалните граници на калция може 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 следени често, за 1 седмица от началото или от коригирането на дозата на Синакалцет Акорд. След като се установи поддържащата доза, е необходимо приблизително ежемесечно измерване на серумния калций.

В случай, че нивата на коригирания серумен калций спаднат под 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и/или се появят симптоми на хипокалциемия, се препоръчва следното поведение:

Ниво на коригирания серумен 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	За повишаване на серумния калций според клиничната преценка може да се използват калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, витамин D стероли и/или коригиране на 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.	Намаляване или отлагане на дозата на синакалцет.



<p>≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия и невъзможност да се увеличи дозата на витамин D</p>	<p>Отлагане на приложението на синакалцет, докато нивата на серумния калций достигнат 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) и/или симптомите на хипокалциемия изчезнат. Лечението трябва да се започне отново, като се използва следващата най-ниска доза на синакалцет.</p>
---	---

Педиатрична популация

Коригираният серумен калций трябва да бъде на горната граница, или над определения за възрастта референтен интервал преди приложение на първата доза на синакалцет и трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.4). Нормалните граници на калция може да се различават в зависимост от методите, използвани от местната лаборатория и възрастта на детето/пациента.

Препоръчителната начална доза при деца на възраст ≥ 3 години до < 18 години е ≤ 0,20 mg/kg веднъж дневно, на базата на сухото тегло на пациента (вж. таблица 1).

Дозата може да се повиши, за да се постигнат желаните целеви граници на иПТХ. Дозата трябва да се увеличава последователно чрез наличните дозови нива (вж. таблица 1), не често от на всеки 4 седмици. Дозата може да се увеличи до максимална доза 2,5 mg/kg/ден, без да се надвишава общата дневна доза 180 mg.

Таблица 1. Дневна доза на Синакалцет Акорд при педиатрични пациенти

Сухо тегло на пациента (kg)	Начална доза (mg)	Налични последователни дозови нива (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 на базата на нивата на ПТХ

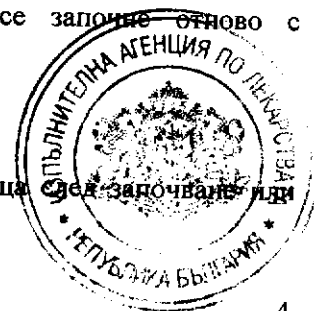
Нивата на ПТХ трябва да се измерят най-малко 12 часа след прилагането на Синакалцет Акорд, а иПТХ трябва да се измери 1 до 4 седмици след започване или коригиране на дозата на Синакалцет Акорд.

Дозата трябва да се коригира на базата на иПТХ, както е посочено по-долу:

- Ако иПТХ е < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) и ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), дозата на Синакалцет Акорд трябва да се намали до най-близката по-ниска доза.
- Ако иПТХ е < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), лечението със Синакалцет Акорд трябва да се спре, приложението на Синакалцет Акорд трябва да се започне отново с най-близката по-ниска доза, когато иПТХ е > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Ако лечението със Синакалцет Акорд е прекратено за повече от 14 дни, трябва да се започне отново с препоръчителната начална доза.

Коригиране на дозата на базата на серумните нива на калций

Серумният калций трябва да се измерва в продължение на 1 седмица след започване или коригиране на дозата на Синакалцет Акорд.



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

Таблица 2: Коригиране на дозата при педиатрични пациенти на възраст ≥ 3 до < 18 години

Ниво на коригирания серумен калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки за дозиране
Коригираният серумен калций е на или под определената за възрастта долна граница на нормата или ако се появят симптоми на хипокалциемия, независимо от нивото на калция.	Да се спре лечението със синакалцет.* Да се приложат калциеви добавки, калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества и/или витамин D стероли, в зависимост от клиничните показания.
Коригираният общ серумен калций е над определената за възрастта долна граница на нормата, и симптомите на хипокалциемия са изчезнали.	Приложението се започва отново с най-близката по-ниска доза. Ако лечението със синакалцет е прекратено за повече от 14 дни, трябва да се започне отново в препоръчителната начална доза. Ако пациентът е получавал най-ниската доза (1 mg/ден) преди прекратяването, трябва да се започне отново в същата доза (1 mg/ден).

*Ако дозата е спряна, коригирания 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. Има недостатъчно данни.

Преминаване от етелкалцетид на Синакалцет Акорд

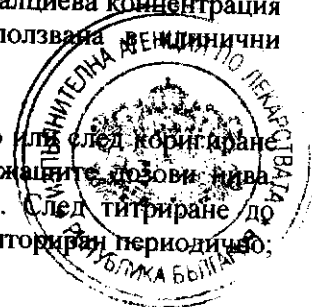
Преминаването от етелкалцетид на Синакалцет Акорд и подходящият период на изчистване не са проучени при пациенти. При пациенти, които са прекратили етелкалцетид, Синакалцет Акорд не трябва да се започва, докато не са завършени поне три последователни хемодиализни сесии, като по това време трябва да бъде измерен серумния калций. Уверете се, че нивата на серумния калций са в рамките на нормалните стойности, преди започване на Синакалцет Акорд (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 Акорд е 30 mg два пъти дневно. Дозата на Синакалцет Акорд 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 при клинични изпитвания е 90 mg четири пъти дневно.

Серумният калций трябва да бъде измерван за 1 седмица след началото на дозата на Синакалцет Акорд. 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 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 (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

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

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на началната доза. Синакалцет Акорд 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, разтрошават или делят.

Препоръчва се синакалцет 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).

Синакалцет се предлага също така и под формата на гранули за педиатрична употреба. Децата, при които се налага да се използват дози по-ниски от 30 mg или които не могат да поглъщат таблетките, трябва да приемат синакалцет под формата на гранули.

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

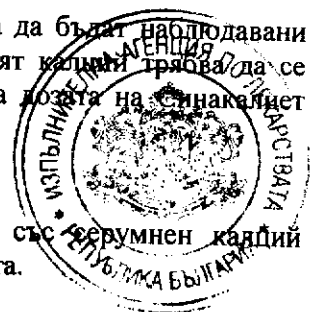
Серумен калций

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. Намаляването 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 Акорд.

Възрастни

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



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

Педиатрична популация

Синакалцет Акорд трябва да се започва само за лечение на вторичен ХПТ при деца на възраст ≥ 3 години с ESRD на поддържаща диализна терапия, при които вторичният ХПТ не се контролира достатъчно добре със стандартна терапия, където серумният калций е на горната граница или над определения за възрастта референтен интервал.

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

Преди започване на лечение със синакалцет и по време на лечението, трябва да се обмислят рисковете и ползите от лечението и способността на пациента да спазва препоръките за наблюдение и овладяване на риска от хипокалциемия.

Педиатричните пациенти и/или грижещите се за тях трябва да бъдат информирани за симптомите на хипокалциемия и за важността на спазването на указанията относно проследяване на серумния калций и дозировка и начин 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 пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет, са с повишен риск от 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

Има съобщения за гърчове при пациенти, лекувани със синакалцет (вж. точка 4.8). Гърчовият праг се понижава при значимо намаляване на серумните калциеви нива. Поради това, нивата на серумния калций трябва да се проследяват внимателно при пациенти, приемащи синакалцет, особено при пациенти с анамнеза за гърчове.

Хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност

Съобщени са случаи на хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти с нарушена сърдечна функция, 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).

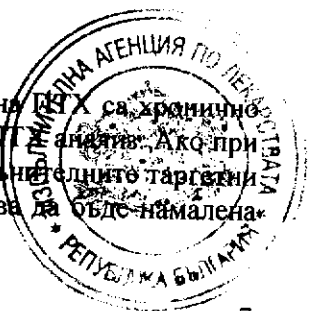
Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Синакалцет трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат други лекарствени продукти, за които е известно че понижават серумния калций. Серумният калций трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.5).

Пациентите, които приемат синакалцет, не трябва да получават етелкалцетид. Едновременното 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 иПТ. Ако при пациенти, лекувани със синакалцет, нивата на ПТХ намалее под препоръчителните таргетни граници, дозата на Синакалцет Акорд и/или на витамин Д 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. В клинично проучване при 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 и 16,3% при пациентите, лекувани с плацебо. Отвореното продължение на това проучване не показва значително намаляване на концентрациите на свободния и общ тестостерон за период от 3 години при пациенти, лекувани със синакалцет. 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 тези пациенти Синакалцет Акорд трябва да се употребява с внимание и терапията трябва да се следи стриктно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Лактоза

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, за които е известно че понижават серумния калций

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

Ефект на други лекарства 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 Акорд, ако пациент, получаващ синакалцет започне или прекрати терапия със силен инхибитор (напр. кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктор (напр. рифампицин) на този ензим.

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

Пантопризол: Едновременното приложение на пантопризол (80 mg еднократно дневно) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Ефект на синакалцет върху други лекарства

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 Акорд 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, трицикличен антидепресант, метаболизиращ се основно от CYP2D6, значително повишава експозицията на дезипрамин 3,6-кратно (90% CI 3,0, 4,4) при CYP2D6 екстензивни метаболизатори.

Декстрометорфан: Многократното прилагане на дози 50 mg синакалцет е повишило AUC на 30 mg декстрометорфан (метаболизиран предимно от CYP2D6) 11 пъти при бързи метаболизатори 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 Акорд 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 Акорд.

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

Има съобщения за замаяност и гърчове при пациенти, приемащи синакалцет, които могат да повлияят в значителна степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а) Обобщение на профила на безопасност



Вторичен хиперпаратиреондизъм, паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреондизъм

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.

б) Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, считани най-малко 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 ($< 1/10000$).
Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота при пациентите	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, главоболие, парестезии
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, понижени нива на тестостерон

†вижте точка 4.4

*вижте точка в)



в) 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).

г) Педиатрична популация

Безопасността на синакалцет за лечение на вторичен ХПТ 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, с експозиция на синакалцет в клинични изпитвания, общо 19 участници (24,1%; 64,5 на 100 пациентогодини) са имали поне едно нежелано събитие на хипокалциемия. Съобщен е летален 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Дози, титрирани до 300 mg веднъж дневно са прилагани при възрастни пациенти на диализа, без поява на нежелан резултат. Дневна доза 3,9 mg/kg е предписана на педиатричен пациент на диализа в едно клинично изпитване, с последваща лека стомашна болка, гадене и повръщане.

Предозирането на синакалцет може да доведе до хипокалциемия. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат следени за признаци и симптоми на хипокалциемия, децата трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Тъй като синакалцет се свързва с 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: N05BX01

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

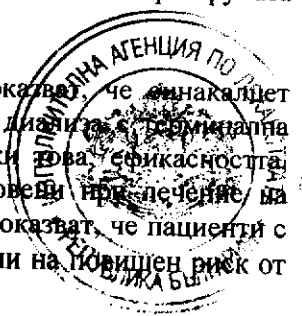
Възрастни

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 иПТХ 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 Д стероли при включване в проучването и > 90% са получавали фосфат-свързващи вещества. Значимо намаляване на иПТХ, 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 иПТХ \leq 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 \geq 30% намаляване на иПТХ нивата и този ефект се запазва при целия спектър от изходни иПТХ нива. Средното намаляване на серумния Ca x P, калций и фосфор е съответно 14%, 7% и 8%.

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

Намаляването на ПТХ се свързва с незначително намаляване на маркерите на костния метаболизъм (специфична костна 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 Karlan-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, безопасността, безопасността, оптималните дози и целите на лечение не са установени при лечение на пациенти с преддиализна бъбречна недостатъчност. Тези проучвания показват, че пациенти 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 хидрохлорид за намаляване на сърдечно-съдовите събития - Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) е рандомизирано, двойносляпо, 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 ХПТ при педиатрични пациенти с ESRD на диализа е оценена в две рандомизирани контролирани проучвания и едно проучване с едно рамо.

Проучване 1 е двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, при което 43 пациенти на възраст от 6 до < 18 години са рандомизирани да получават 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 (efficacy assessment phase, EAP) и 30-седмично открито продължение. Средната възраст на изходно ниво е 13 (граница от 6 до 18) години. По-голямата част от пациентите (91%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво. Средните (SD) концентрации на иПТХ на изходно ниво са 757,1 (440,1) pg/ml за групата на синакалцет и 795,8 (537,9) pg/ml за групата на плацебо. Средните (SD) концентрации на коригирания общ серумен калций на изходно ниво са 9,9 (0,5) mg/dl за групата на синакалцет и 9,9 (0,6) mg/dl за групата на плацебо. Средната максимална дневна доза на синакалцет е 1,0 mg/kg/ден.

Процентът на пациентите, които са постигнали първичната крайна точка (понижение с $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на EAP; седмици 25 до 30) е 55% в групата на синакалцет и 19,0% в групата на плацебо ($p = 0,02$). Средните нива на серумния калций по време на EAP са в рамките на нормалните граници за групата на лечение със синакалцет. Това проучване е прекратено по-рано поради летален изход 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 синакалцет в допълнение към стандартното лечение (SOC, $n = 27$) или SOC самостоятелно ($n = 28$). По-голямата част от пациентите (75%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво. Средните (SD) концентрации на иПТХ на изходно ниво са 946 (635) pg/ml за групата на синакалцет + SOC и 1228 (732) pg/ml за групата на SOC. Средните (SD) концентрации на коригирания общ серумен калций на изходно ниво са 9,8 (0,6) mg/dl за групата на синакалцет + SOC и 9,8 (0,6) mg/dl за групата на SOC. 25 пациенти са получили поне една доза синакалцет и средната максимална дневна доза на синакалцет е 0,55 mg/kg/ден. Проучването не е постигнало първичната си крайна точка (понижение с $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на фазата на оценка на ефикасността; седмици 17 до 20). Понижение с $\geq 30\%$ спрямо изходното ниво на средния плазмен иПТХ по време на EAP е постигнато при 22% от пациентите в групата на синакалцет + SOC и 32% от пациентите в групата на SOC.

Проучване 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, получаващи съпътстващи лекарства, за които е известно че удължават коригирания интервал са

изключени от проучването. Средното сухо тегло на изходно ниво е 12 kg. Началната доза на синакалцет е 0,20 mg/kg. По-голямата част от пациентите (89%) са приемали витамин D стероли на изходно ниво.

Седемнадесет пациенти са получили поне една доза синакалцет, а 11 са завършили най-малко 12 седмици лечение. Нито един от пациентите не е имал коригиран серумен калций < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) за възрастта 2-5 години. Концентрациите на иПТХ спрямо изходното ниво са понижени с $\geq 30\%$ при 71% (12 от 17) от пациентите в проучването.

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреозидизъм

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 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

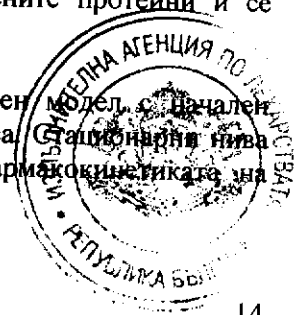
След перорално приложение на Синакалцет Акорд, максимална плазмена концентрация на синакалцет се достига приблизително след 2 до 6 часа. Въз основа на сравнение между проучванията е установено, че абсолютната бионаличност на синакалцет, приет от участниците на гладно е около 20-25%. Приложението на Синакалцет Акорд 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 с ESRD на диализа, на възраст от 3 до 17 години. След единични и многократни перорални дози синакалцет веднъж дневно, плазмените концентрации на синакалцет (стойности на C_{max} и AUC след коригиране спрямо дозата и теглото), са подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти.



Извършен е популяционен фармакокинетичен анализ за оценка на ефектите на демографските характеристики. Този анализ не показва значимо влияние на възрастта, пола, расата, площта на телесна 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 дозо-лимитиращата 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 IC₅₀ нивата за транспортера на серотонин и K_{ATP} каналите са били съответно 7 до 12 пъти по-високи, отколкото EC₅₀ 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.

В проучвания за токсичност при млади кучета са наблюдавани тремор като вторична проява на намален серумен калций, повръщане, намалено телесно тегло и увеличаване на телесното тегло, намалена маса на червените кръвни клетки, леко намаляване на показателите на костна плътност, обратимо разширяване на растежната плочка на дългите кости и хистологични лимфоидни промени (ограничени в гръдната кухина и дължащи се на хронично повръщане). Всички тези ефекти са наблюдавани при системна експозиция на база AUC, приблизително еквивалентна на експозицията при пациенти, лекувани с максималната доза за вторичен ХПТ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
лактоза монохидрат
целулоза, микрокристална
нишесте, прежелатинизирано (царевично)
магнезиев стеарат



талк

Обвивка на таблетката

хипромелоза
титанов диоксид (E171)
лактоза монохидрат
триацетин
жълт железен оксид (E172)
индигокарминов лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери, съдържащи 14 таблетки, 28 таблетки, 84 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Синакалцет Акорд 30 mg филмирани таблетки – Рег.№ 20150400
Синакалцет Акорд 60 mg филмирани таблетки – Рег.№ 20150401
Синакалцет Акорд 90 mg филмирани таблетки – Рег.№ 20150402

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

Дата на първо разрешаване: 20 ноември 2015 г.
Дата на последно подновяване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2021 г.

