

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цинакалцет Сандоз 30 mg филмирани таблетки
Cinacalcet Sandoz 30 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg цинакалцет (*cinacalcet*) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 30 mg съдържа 72,9 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светло зелени, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис „L83“ от едната страна и гладки от другата (приблизителен размер: 9,8 x 6,2 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни

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

Педиатрична популация

Лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при деца на и над 3 години с бъбречно заболяване в краен стадий (ESRD) при поддържаща диализна терапия, при които вторичната ХПТ не е адекватно контролирана със стандартна терапия (вж. точка 4.4).

Когато е уместно, Цинакалцет Сандоз може да се използва като част от терапевтична схема, включваща фосфат-свързващи вещества и/или витамин D стероли (вж. точка 5.1).

Паратироиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни

Намаляване на хиперкалциемията при възрастни пациенти с:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рвз. №	2.02.00.253
Разрешение №	64819 / 07-03-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	✓



- 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

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни и старческа възраст (> 65 години)

Препоръчителната начална доза за възрастни е 30 mg веднъж дневно. Цинакалцет Сандоз трябва да се титрира на всеки 2 до 4 седмици до максимална доза 180 mg веднъж 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 (iPTH) анализ. Нивата на ПТХ трябва да се определят най-малко 12 часа след приемане на дозата цинакалцет. 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 цинакалцет. 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 (iPTH) или биоинтактният ПТХ (biPTH); лечението с цинакалцет не повлиява връзката между iPTH и biPTH.

Адаптиране 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 нормалния диапазон преди прилагане на първата доза Цинакалцет Сандоз (вж. точка 4.4). Нормалният диапазон на калций може да се различава в зависимост от методите, използвани от Вашата лаборатория на местно ниво.

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 цинакалцет. След като се установи поддържащата доза, е необходимо приблизително ежесечно измерване на серумния калций. В случай, че коригираните нива на серумния калций спаднат под 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и/или се появят симптоми на хипокалциемия, се препоръчва следното лечение:

Коригирани нива на 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 наличието на клинични симптоми на хипокалциемия	Калций-съдържащите фосфатни свързващи вещества, стеролите на витамин D и/или регулирането на концентрациите на калций в диализния флуид могат да се използват за повишаване на серумния калций според клиничната преценка.
< 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	Намалете или задръжете дозата на Цинакалцет Сандоз.



≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия и витамин D не може да бъде повишен	Задръжете приема на Цинакалцет Сандоз до достигане на нивата на серумен калций до 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) и/или отшумяване на симптомите на хипокалциемия. Лечението може да бъде възобновено като се използва следващата най-ниска доза на Цинакалцет Сандоз.
---	---

Педиатрична популация

Коригираният серумен калций трябва да бъде в горния диапазон или над възрастовия референтен интервал преди прилагане на първата доза на Цинакалцет Сандоз и се мониторира внимателно (вж. точка 4.4). Нормалният диапазон на калций се различава в зависимост от методите, използвани от Вашата лаборатория на местно ниво и възрастта на детето/пациента.

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

Дозата може да бъде увеличена до достигане на желан таргетен iPTH диапазон. Дозата трябва да се увеличава постепенно със съответните нива на дозата (вж. таблица 1), не по-често от веднъж на всеки 4 седмици. Дозата може да бъде увеличена до максимум 2,5 mg/kg/ден, но да не се превишава общата дневна доза от 180 mg.

Таблица 1. Дневна доза на Цинакалцет Сандоз при педиатрични пациенти

Сухо тегло на пациента (kg)	Начална доза (mg)	Налични последователни нива 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

Адаптиране на дозата въз основа на нивата на PTH

Нивата на PTH трябва да бъдат оценени най-малко 12 часа след приемането на Цинакалцет Сандоз, а тези на iPTH трябва да се измерват 1 до 4 седмици след започване или корекция на дозата на Цинакалцет Сандоз.

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), намалете дозата на Цинакалцет Сандоз до следващата по-ниска доза.

Ако iPTH <100 pg / ml (10,6 pmol/l), спрете лечението с Цинакалцет Сандоз, започнете отново лечението с Цинакалцет Сандоз със следващата по-ниска доза, след като iPTH е >150 pg / ml (15,9 pmol /l). Ако лечението с Цинакалцет Сандоз е спряно за повече от 14 дни, започнете отново с препоръчителната начална доза.



Адаптиране на дозата на базата на серумните нива на калций

Серумният калций трябва да се измерва в рамките на 1 седмица след започване или корекция на дозата на Цинакалцет Сандоз.

След като се установи поддържащата доза, се препоръчва седмично измерване на серумния калций. Нивата на серумния калций при педиатрични пациенти трябва да се поддържат в рамките на нормалния диапазон. Ако серумните нива на калций спадат под нормалния диапазон или се появят симптоми на хипокалциемия, трябва да се вземат подходящи стъпки за корекция на дозата, както е показано в таблица 2 по-долу:

Таблица 2: Корекция на дозата при педиатрични пациенти ≥ 3 до < 18 -годишна възраст

Коригирани нива на серумен калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки за дозиране
Коригираният серумен калций е на или под граница на нормата за възрастта или ако се появят симптоми на хипокалциемия, независимо от нивото на калция.	Прекратете лечението с Цинакалцет Сандоз.* Прилагайте калциеви добавки, калций-съдържащи фосфатни свързващи вещества и / или витамин D стероли, както е клинично показано.
Коригираният общ серумен калций е над долната граница на нормата за възрастта и симптомите на хипокалциемия са отстранени.	Започнете отново лечението със следващата по-ниска доза. Ако лечението с Цинакалцет Сандоз е спряно за повече от 14 дни, започнете отново с препоръчителната начална доза. Ако пациентът е приемал най-ниската доза (1 mg / ден) преди спиране на лечението, започнете отново 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 Цинакалцет Сандоз при деца на възраст под 3 години за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм не са установени. Не са налице достатъчно данни.

Преминаване от етелкалцетид на Цинакалцет Сандоз

Преминаването от етелкалцетид на Цинакалцет Сандоз и подходящият период на изчистване не са проучени при пациенти. При пациенти, които са прекратили етелкалцетид, Цинакалцет Сандоз 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 Цинакалцет Сандоз (вж. точки 4.4 и 4.8).

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм



Възрастни и старческа възраст (> 65 години)

За възрастни препоръчителната начална доза на цинакалцет е 30 mg два пъти дневно. Дозата на цинакалцет 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 цинакалцет. 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 цинакалцет, серумният калций трябва да бъде мониториран периодично; ако не се поддържа клинично значимо намаляване на серумния калций, трябва да се обсъди прекратяване на терапията с цинакалцет (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Цинакалцет Сандоз 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. Цинакалцет 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, за да се поддържа точно дозиране и не трябва да се дъвчат, раздробяват или разделят.

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

Цинакалцет се предлага и като гранули за педиатрична употреба. Децата, които се нуждаят от дози по-ниски от 30 mg или които не могат да преглъщат таблетките, трябва да получават цинакалцет 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 с цинакалцет. Проявите на хипокалциемия може да включват парестезии, мialгия, 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 с цинакалцет (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 цинакалцет 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 цинакалцет.

Възрастни

Лечението с Цинакалцет Сандоз не трябва да се започва при пациенти със серумен калций (коригиран за албумин) под долната граница на нормалния диапазон.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, на които е прилаган цинакалцет, 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

Цинакалцет Сандоз трябва да бъде започнат само за лечение на вторична ХПТ при деца на възраст ≥ 3 години с ESRD при поддържаща диализна терапия, при които вторичната ХПТ не е адекватно контролирана със стандартна терапия, когато серумният калций е на горната граница или над нея на референтния интервал за възрастта.

Внимателно наблюдавайте серумните нива на калция (вж. точка 4.2) и спазването на терапията от пациентите по време на лечението с цинакалцет. Не започвайте цинакалцет или не увеличавайте дозата, ако се подозира неспазване на терапията.

Преди започване на лечение с цинакалцет и по време на лечението, обмислете рисковете и ползите от лечението и способността на пациента да спазва препоръките за наблюдение и управление на риска от хипокалциемия.

Информирайте педиатричните пациенти и/или възрастните, които се грижат за тях за симптомите на хипокалциемия и за важността на спазването на инструкциите за мониториране на серумния калций и дозировката и начина на приложение.

Пациенти с ХБН, които не са на диализа

Цинакалцет не е показан при пациенти с ХБН, които не са на диализа. Проучванията са показали, че възрастни пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани с цинакалцет, 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 с цинакалцет, което може да се дължи на по-ниски изходни калциеви нива и/или наличие на остатъчна бъбречна функция.

Гърчове



Случаи на гърчове са съобщавани при пациенти, лекувани с Цинакалцет Сандоз (вж. точка 4.8). Гърчовият праг се понижава при значимо намаляване на серумните калциеви нива. Поради това, нивата на серумния калций трябва да бъдат внимателно проследявани при пациенти, приемащи Цинакалцет Сандоз, 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 пациенти с нарушена сърдечна функция, при които причинно-следствена връзка с цинакалцет не може да бъде напълно изключена и вероятно се медира от намаляване на серумните нива на калций (вж. точка 4.8).

Едновременен прием с други лекарства

Назначавайте Цинакалцет Сандоз с внимание при пациенти, приемащи други лекарствени продукти, за които е известно, че понижават серумния калций. Проследявайте внимателно серумния калций (вж. точка 4.5).

Пациенти, приемащи Цинакалцет Сандоз не трябва да получават етелкалцетид. Едновременният прием 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 iPTH анализ. Ако при пациенти, лекувани с цинакалцет, нивата на ПТХ намалееят под препоръчителните таргетни граници, дозата на цинакалцет 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 с цинакалцет 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 с цинакалцет. Клиничната значимост на намаляването на серумния тестостерон не е известна.

Чернодробно увреждане

Поради възможността плазмените нива на цинакалцет да бъдат повишени 2 до 4 пъти при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh класификация), при тези пациенти цинакалцет трябва да се употребява с внимание и терапията трябва да се следи стриктно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Цинакалцет Сандоз съдържа лактоза



Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, понижаващи серумния калций

Едновременният прием на други лекарствени продукти, понижаващи серумния калций и Цинакалцет Сандоз може да доведе до повишен риск от хипокалциемия (вж. точка 4.4). Пациенти, приемащи Цинакалцет Сандоз не трябва да получават етелкалцетид (вж. точка 4.4)

Ефект на други лекарствени продукти върху цинакалцет

Цинакалцет 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 цинакалцет. Може да се наложи коригиране на дозата на цинакалцет, ако пациент, получаващ цинакалцет 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 цинакалцет се метаболизира частично от CYP1A2. Тютюнопушенето индуцира CYP1A2; установено е, че клирънсът на цинакалцет е 36-38% по-висок при пушачи, отколкото при непущачи. Ефектът на CYP1A2 инхибиторите (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин) върху плазмените нива на цинакалцет 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 цинакалцет.

Севеламер: Едновременното приложение на севеламер (2 400 mg трикратен прием) не повлиява фармакокинетиката на цинакалцет.

Пантопразол: Едновременното приложение на пантопразол (80 mg еднократно дневно) не повлиява фармакокинетиката на цинакалцет.

Ефект на цинакалцет върху други лекарствени продукти

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

Дезипрамин: Едновременното приложение на 90 mg цинакалцет 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: Многократните дози на 50 mg цинакалцет повишават AUC на 30 mg декстрометорфан (първоначално метаболизиран от CYP2D6) 11 пъти при CYP2D6 екстензивни метаболизатори.

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

Липсата на ефект на цинакалцет върху фармакокинетиката на R- и S-варфарин и липсата на автоиндукция при многократно приложение при пациенти показва, че цинакалцет не е индуктор на CYP3A4, CYP 1A2 или CYP2C9 при хора.

Мидазолам: Едновременното приложение на цинакалцет (90 mg) с перорално приложен мидазолам (2 mg), субстрат на CYP3A4 и CYP3A5, не повлиява фармакокинетиката на мидазолам. Тези данни предполагат, че цинакалцет 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 цинакалцет 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). Цинакалцет трябва да се прилага по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали цинакалцет се екскретира в кърмата. Цинакалцет 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 с цинакалцет.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При пациенти, приемащи цинакалцет са съобщавани замаяност и припадъци, които могат да окажат голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- а) Обобщение на профила на безопасност



Вторичен хиперпаратиреоидизъм, паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм
Въз основа на наличните данни от пациенти, приемащи цинакалцет 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 с цинакалцет 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 ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

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 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 Чести	Гадене Повръщане 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 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 цинакалцет. 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 с цинакалцет, 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 цинакалцет 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 Цинакалцет Сандоз за лечение на вторична 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). Сред всички педиатрични пациенти изложени на цинакалцет в клинични проучвания, общо 19 пациента (24,1%; 64,5 за 100 пациентогодини) имат поне една нежелана реакция на хипокалциемия. Съобщен е фатален изход в педиатрично клинично изпитване при пациент с тежка хипокалциемия (вж. точка 4.4).

Цинакалцет Сандоз трябва да се използва при педиатрични пациенти, само ако потенциалната полза надвишава 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 към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

На възрастни пациенти на хемодиализа са прилагани дози, титрирани до 300 mg веднъж дневно без поява на нежелана реакция. Дневна доза от 3,9 mg/kg е предписана на педиатричен пациент на диализа в клинично проучване, с последваща умерена стомашна болка, гадене и повръщане.

Предозирането на цинакалцет 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 цинакалцет 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, антипаратиреонидни 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). Цинакалцет 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 цинакалцет.

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

Вторичен хиперпаратиреонизъм

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 хиперпаратиреонизъм (ХПТ). Демографските и изходните характеристики са представителни за популацията пациенти на диализа с вторичен ХПТ. Средните изходни iPTH концентрации при трите проучвания са 733 и 683 pg/ml (77,8 и 72,4 pmol/l) съответно за цинакалцет 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 с цинакалцет, 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 ($\leq 26,5$ pmol/l)) е постигната при 41%, 46% и 35% от пациентите, получаващи цинакалцет, в сравнение с 4%, 7% и 6% от пациентите, получаващи плацебо. Приблизително 60% от пациентите, получаващи цинакалцет, достигат $\geq 30\%$ намаляване на iPTH нивата и този



ефект се запазва при целия спектър от изходни iPTH нива. Средното намаляване на серумния Са х Р, калций и фосфор е съответно 14%, 7% и 8%.

Намаляването на iPTH и Са х Р се поддържа до 12 месеца от лечението. Цинакалцет намалява нивата на iPTH и Са х Р, калция и фосфора, независимо от изходните iPTH или Са х Р 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, оценките по Kaplan-Meier за костна фрактура и паратиреоидектомия са по-ниска при групата на цинакалцет, в сравнение с контролната група.

Проучвания при пациенти с ХБН и вторичен ХПТ без диализа показват, че цинакалцет намалява нивата на ПТХ в същата степен, както и при пациенти на диализа с терминална бъбречна недостатъчност и вторичен хиперпаратиреоидизъм. Въпреки това, ефикасността, 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 с цинакалцет, са изложени на повишен риск от хипокалциемия, в сравнение с пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа и са лекувани с цинакалцет, което може да се дължи на по-ниските изходни калциеви нива и/или наличието на остатъчна бъбречна функция.

EVOLVE (Оценка на лечението с цинакалцет хидрохлорид за намаляване на сърдечносъдовите събития - EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) е рандомизирано, двойно-сляпо, клинично проучване, оценяващо цинакалцет 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 цинакалцет за лечението на вторична ХПТ при педиатрични пациенти с крайна фаза на бъбречно заболяване на диализа, е оценена 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 рандомизирани да получават или цинакалцет ($n = 22$), 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 удължаване на отвореното проучване. Средната възраст на изходно ниво е 13 (варира между 6 и 18) години. По-голямата част от пациентите (91%) използват стероли от витамин D на изходно ниво. Средните (SD) iPTH концентрации на изходно ниво са 757,1 (440,1) pg/ml за групата на цинакалцет и 795,8 (537,9) pg/ml за плацебо групата. Средните (SD) коригирани общи концентрации на серумния калций в началото са 9,9 (0,5) mg/dl за групата на цинакалцет и 9,9



(0,6) mg/dl за плацебо групата. Средната максимална дневна доза на цинакалцет е 1,0 mg/kg/ден.

Процентът на пациентите, достигнали първичната крайна точка ($\geq 30\%$ намаление спрямо изходното ниво на средната плазмена iPTH по време на ЕАР, седмици 25 до 30) е 55% в групата на цинакалцет и 19,0% в плацебо групата ($p = 0,02$). Средните нива на серумния калций по време на ЕАР са в рамките на нормалния диапазон за групата с лечение с цинакалцет. Това проучване е прекратено по-рано поради случай с фатален изход с тежка хипокалциемия в групата на цинакалцет (вж. точка 4.8).

Проучване 2 е отворено проучване, при което 55 пациенти на възраст от 6 до < 18 години (средно 13 години) са рандомизирани да получават или цинакалцет в допълнение към стандартните грижи (SOC, $n = 27$), или SOC самостоятелно ($n = 28$). По-голямата част от пациентите (75%) използват стероли от витамин D на изходно ниво. Средните (SD) iPTH концентрации на изходно ниво са 946 (635) pg/ml за групата с цинакалцет + SOC и 1228 (732) pg/ml за групата SOC. Средните (SD) коригирани общи концентрации на серумния калций при изходно ниво са 9,8 (0,6) mg / dl за групата на цинакалцет + SOC и 9,8 (0,6) mg / dl за групата на SOC. 25 пациента са получили поне една доза цинакалцет и средната максимална дневна доза на цинакалцет е 0,55 mg/kg/ден. Проучването не е достигнало своята първична крайна точка ($\geq 30\%$ намаление спрямо изходното ниво на средната плазмена iPTH по време на ЕАР, седмици от 17 до 20). Намаляване с $\geq 30\%$ от изходното ниво на средната плазмена iPTH по време на ЕАР е постигнато от 22% от пациентите в групата на цинакалцет + SOC и 32% от пациентите в групата SOC.

Проучване 3 е 26-седмично, отворено проучване с едно рамо за безопасност при пациенти на възраст от 8 месеца до < 6 години (средна възраст 3 години). Пациентите, получаващи съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават коригирания QT интервал, са изключени от проучването. Средното сухо тегло при изходните стойности е 12 kg. Началната доза на цинакалцет е 0,20 mg / kg. По-голямата част от пациентите (89%) използват стероли от витамин D на изходно ниво.

Седемнадесет пациенти са получили поне една доза цинакалцет и 11 са завършили поне 12 седмици лечение. Никой от тях не е коригирал серумния калций $< 8,4$ mg/dl (2,1 mmol / l) за възраст от 2 до 5 години. Концентрациите на iPTH от изходното ниво са намалени с $\geq 30\%$ при 71% (12 от 17) от пациентите в проучването.

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 цинакалцет до 3 години (средно 328 дни при пациенти с паратиреоиден карцином и средно 347 дни при пациенти с първичен ХПТ). Цинакалцет 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 възрастни пациенти с първичен ХИП, които отговарят на критериите за паратиреоидектомия въз основа на коригирания общ серумен калций ($> 11,3 \text{ mg/dl}$ ($2,82 \text{ mmol/l}$) но $\leq 12,5 \text{ mg/dl}$ ($3,12 \text{ mmol/l}$), но не са в състояние да се подложат на паратиреоидектомия.

Цинакалцет 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 с цинакалцет, са достигнали средна концентрация на коригирания общ серумен калций $\leq 10,3 \text{ mg/dl}$ ($2,57 \text{ mmol/l}$) и $\geq 1 \text{ mg/dl}$ ($0,25 \text{ mmol/l}$) 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 цинакалцет, максимална плазмена концентрация на цинакалцет се достига приблизително след 2 до 6 часа. Въз основа на сравнение между проучванията е установено, че абсолютната бионаличност на цинакалцет, приет от участниците на гладно е около $20\text{-}25\%$. Приложението на цинакалцет с храна води до увеличаване на бионаличността с приблизително $50\text{-}80\%$. Повишенията на плазмените концентрации на цинакалцет 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. Цинакалцет се свързва приблизително 97% с плазмените протеини и се разпределя минимално в еритроцитите.

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

Биотрансформация

Цинакалцет 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, цинакалцет 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, цинакалцет 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 цинакалцет се повишават приблизително линейно в дозовия диапазон от 30 до 180 mg веднъж 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 цинакалцет. След това, когато нивата на цинакалцет 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 с цинакалцет са измервани в края на дозовия интервал.

Старческа възраст: Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на цинакалцет, дължащи се на възрастта.

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

Чернодробно нарушение: Лекото чернодробно увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на цинакалцет. В сравнение с хора с нормална чернодробна функция, средната AUC на цинакалцет 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 цинакалцет е удължен с 33% и 70% съответно при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Свързването на цинакалцет 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 цинакалцет 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 цинакалцет е проучена при педиатрични пациенти с ESRD на диализа, на възраст 3 до 17 години. След еднократни и многократни перорални дози цинакалцет плазмените концентрации на цинакалцет (стойностите на $C_{\max}$ и AUC след нормализиране на дозата и теглото) са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти.

Направен е популационен фармакокинетичен анализ за оценка на ефекта от демографските характеристики. Този анализ не показва значително влияние на възрастта, пола, расата, телесна повърхност и телесно тегло върху фармакокинетиката на цинакалцет.

Тютюнопушене: Клирънсът на цинакалцет е по-висок при пушачи, отколкото при непушачи, вероятно поради индукция на CYP1A2-медиран метаболизъм. Ако пациентът спре или



започне тютюнопушене, плазмените нива на цинакалцет може да се променят и може да се наложи коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Цинакалцет 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 цинакалцет преминава плацентарната бариера.

Цинакалцет 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 цинакалцет да влияе върху тези вторични цели не може да бъде напълно изключена.

При проучвания за токсичност при млади кучета са наблюдавани вторичен тремор, породен от намален серумен калций, повръщане, понижено телесно тегло или повишаване на телесното тегло, намалена маса на червените кръвни клетки, леко понижаване на параметрите на костната плътност, обратимо разширяване на растежните плочи на дългите кости и хистологични лимфоидни промени (ограничени до гръдната кухина и приписвани на хронично повръщане). Всички тези ефекти се наблюдават при системна експозиция на база AUC, приблизително еквивалентна на експозицията при пациенти с максимална доза за вторична ХПТ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден



Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Триацетин (E 1518)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Индиго кармин алуминиев 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

Безцветен PVC/PE/PVdC - алуминиев блистер

Видове опаковки: 28, 28x1, 30, 30x1, 84, 84x1 филмираци таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20200253



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

Дата на първо разрешаване: 15.12.2020

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
01/2022

