

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Синакалцет Хитън 30 mg филмирани таблетки

Cinacalcet Heaton 30 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Зелени, овални двойно изпъкнали филмирани таблетки (приблизително 4,5 x 7 mm), с надпис C9CC от едната страна и 30 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Синакалцет Хитън може да се използва като част от терапевтична схема, включваща фосфат-свързващи вещества и/или витамин D стероли (вж. точка 5.1).

Намаляване на хиперкалциемията при 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

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

Препоръчителната начална доза за възрастни е 30 mg еднократно дневно. Синакалцет Хитън 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 (iPTH) анализ. Нивата на ПТХ трябва да се определят най-малко 12 часа след приемане на дозата Синакалцет Хитън. Трябва да се прави справка със съвременните терапевтични ръководства.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160035
Разрешение №	ВГ-НАЧ- / 57802
Опобрение №	11-02-2022



ПТХ трябва да се измерва 1 до 4 седмици след започване или коригиране на дозата на Синакалцет Хитън. 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 интактния ПТХ (iPTH) или биоинтактния ПТХ (biPTH); лечението със Синакалцет Хитън не повлиява връзката между iPTH и biPTH.

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 Хитън. След като се установи поддържащата доза, е необходимо приблизително ежемесечно измерване на серумния калций. Ако серумните калциеви нива намалее под нормалните граници, трябва да се предприемат подходящи стъпки, включително коригиране на съпътстващата терапия (вж. точка 4.4).

Деца и юноши

Синакалцет Хитън не е показан за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.4).

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

Възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

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

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

Деца и юноши

Синакалцет Хитън не е показан за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на началната доза. Синакалцет Хитън 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. Препоръчва се Синакалцет Хитън 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).

Таблетките трябва да се приемат цели и да не се делят.

4.3 Противопоказания



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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Серумен калций

Лечение със Синакалцет Хитън не трябва да се започва при пациенти със серумен калций (коригиран по отношение на албумина) под долната граница на нормалните стойности.

Има съобщения за животозастрашаващи събития и събития с фатален изход, свързани с хипокалциемия, при възрастни и педиатрични пациенти лекувани със Синакалцет Хитън. 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 Хитън. След като се установи поддържащата доза, серумният калций трябва да се измерва приблизително всеки месец.

Ако серумният калций спадне под 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и/или се появят симптоми на хипокалциемия, препоръчва се следното поведение:

Стойност на серумния калций или клинични симптоми на хипокалциемия	Препоръки
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) и > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), или при наличие на клинични симптоми на хипокалциемия	Според клиничната преценка за повишаване на серумния калций 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	Намалете или отложете приложението на дозата Синакалцет Хитън.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) или персистиращи симптоми на хипокалциемия и невъзможност да се увеличи дозата на витамин D	Отложете приложението на Синакалцет Хитън, докато нивата на серумния калций достигнат 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) и/или симптомите на хипокалциемия отзвучат. Лечението трябва да се поднови с използване на следващата най-ниска доза на Синакалцет Хитън.



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

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

При клинични проучвания гърчове са наблюдавани при 1,4% от пациентите лекувани със Синакалцет Хитън, и 0,7% от пациентите лекувани с плацебо. Макар че принципът, по който се определя съобщената разлика в честотата на гърчовете не е ясен, гърчовият праг се понижава при значимо намаляване на серумните калциеви нива.

Хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност

При постмаркетингово проследяване на безопасността при пациенти с нарушена сърдечна функция са съобщени изолирани случаи на идиосинкразия-хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност, при които причинно-следствена връзка със синакалцет не може да бъде напълно изключена и вероятно се медира от намаляване на серумните нива на калций. Данни от клинично изпитване показват, че хипотония се наблюдава при 7% от пациентите лекувани със синакалцет, при 12% от пациентите, получаващи плацебо, а сърдечна недостатъчност се появява при 2% от пациентите, получаващи синакалцет или плацебо.

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 със Синакалцет Хитън нивата на ПТХ намалее под препоръчителните таргетни граници, дозата на Синакалцет Хитън 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 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), които са на диализа, свободните нива на тестостерон намаляват след 6 месеца лечение с медиана от 31,3% при пациенти лекувани със Синакалцет Хитън и 16,3% при пациентите лекувани с плацебо. Отвореното продължение на това проучване не показва по-нататъшно намаляване на концентрациите на свободния и общ тестостерон за период от 3 години при пациенти лекувани със Синакалцет Хитън. 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 Хитън трябва да се употребява с внимание и терапията трябва да се следи стриктно (вж. точки 4.2 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 терапия със силен инхибитор (напр. кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктор (напр. рифампицин) на този ензим (вж. точка 4.4).

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

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

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

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

Ефект на синакалцет върху други 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 Хитън се прилага с индивидуално титрирани вещества с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин) (вж. точка 4.4).

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

Декстрометорфан: Многократно прилагане на дози 50 mg синакалцет повишават AUC на 30 mg декстрометорфан (метаболизиран предимно от CYP2D6) 11 пъти при бързи метаболитори на CYP2D6.

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

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

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



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, някои нежелани реакции може да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

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, 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 ($\geq 1/1\,000$ 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:

Системно-органен клас по MedDRA	Честота при пациентите	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Чести*	Реакции на свръхчувствителност



Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия
	Чести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Чести	Гърчове†
	Чести	Замаяност
	Чести	Парестезии
	Чести	Главоболие
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота*	Влошаване на сърдечната недостатъчност
	С неизвестна честота*	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
	Чести	Диспнея
	Чести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Много чести	Повръщане
	Чести	Диспепсия
	Чести	Диария
	Чести	Коремна болка
	Чести	Болка в горната част на корема
	Чести	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия
	Чести	Мускулни спазми
	Чести	Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения
Изследвания	Чести	Хипокалциемия†
	Чести	Хиперкалиемия
	Чести	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 Хитън. 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.



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 Хитън 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

Синакалцет Хитън не е показан за употреба при педиатрични пациенти. Безопасността и ефикасността на Синакалцет Хитън при педиатричната популация не са установени. Съобщен е фатален изход в педиатрично клинично изпитване при пациент с тежка хипокалциемия (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в,

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

www.bda.bg

4.9 Предозиране

На пациенти на хемодиализа безопасно са прилагани дози, титрирани до 300 mg еднократно дневно.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Калций-сегивният 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-сегивния 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

Проведени са три шестмесечни двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на диализа ($n = 1\,136$) с неконтролиран вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ). Демографските и изходните характеристики са представителни за популацията пациенти на диализа с вторичен НРТ. Средните изходни iPTH концентрации при трите проучвания са 733 и 683 pg/ml (77,8 и 72,4 pmol/l) съответно за синакалцет и плацебо групите. 66% от пациентите са получавали витамин D стероли при включване в проучването и >90% са получавали фосфат-свързващи вещества. Значимо намаляване на iPTH, серумните калциево-фосфорни продукти ($\text{Ca} \times \text{P}$), калция и фосфора е установено при пациентите лекувани със синакалцет, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти, получаващи стандартни грижи, като резултатите се запазват при трите проучвания. При всяко от проучванията първичната крайна точка (процент от пациентите с $\text{iPTH} \leq 250$ 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 iPTH нивата и този ефект се запазва при целия спектър от изходни iPTH нива. Средното намаляване на серумния $\text{Ca} \times \text{P}$, калций и фосфор е съответно 14%, 7% и 8%. Намаляването на iPTH и $\text{Ca} \times \text{P}$ се поддържа до 12 месеца от лечението. Синакалцет намалява нивата на iPTH и $\text{Ca} \times \text{P}$, калция и фосфора, независимо от изходните iPTH или $\text{Ca} \times \text{P}$ нива, вида на диализата (PD спрямо HD), продължителността на диализата и дали се прилагат или не витамин D стероли.

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

Проучвания при пациенти с ХБН и вторичен ХПТ без диализа показват, че синакалцет намалява нивата на ПТХ в същата степен, както и при пациенти на диализа с терминална бъбречна недостатъчност и вторичен хиперпаратиреоидизъм. Въпреки това, 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 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, двойнослепо, 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.

Паратиреоиден карцином и първичен хиперпаратиреоидизъм

В едно проучване, 46 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) на $\leq 12,5$ 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 Хитън, максималната 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 Хитън 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. Стационарни 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. Бъбреците



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 Хитън 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 12 педиатрични пациенти (6-17-годишна възраст) с ХБН на диализа, последвана от еднократна перорална доза от 15 mg. Средните стойности на AUC и C_{max} (23,5 (граница 7,22 до 77,2) ng*hr/ml и 7,26 (граница 1,80 до 17,4) ng/ml съответно) са приблизително 30% от средните стойности на AUC и C_{max} , наблюдавани при едно проучване при здрави възрастни след еднократна доза от 30 mg (33,6 (граница 4,75 до 66,9) ng*hr/ml и 5,42 (граница 1,41 до 12,7) ng/ml съответно). Поради ограничените данни при педиатрични пациенти, възможността за по-голяма експозиция при определена доза синакалцет при педиатрични пациенти с по-ниско тегло/по-малка възраст спрямо такива с по-високо тегло/по-голяма възраст, не може да бъде изключена. Фармакокинетиката при педиатрични пациенти след многократно приложение не е била проучвана.

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 ХИПТ (180 mg дневно), на базата на AUC. Нетератогенната доза при плъхове е 4,4 пъти над максималната доза за вторичен ХИПТ 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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Нишесте (царевично), прежелатинизирано
Микрокристална целулоза (E460)
Повидон (K-29/32)
Кросповидон (Type A and B)
Магнезиев стеарат (E572)
Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката

Поливинил алкохол частично хидролизиран (E1203)
титанов диоксид (E171)
макрогол (L 4000)
талк (E553b)
FD&C Blue #2/ Индигокармин алуминиев лак (E132)
железен оксид жълт (E172)

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/AL прозрачен блистер, съдържащ 14 таблетки. Опаковки от 1 блистер (14 таблетки), 2 блистера (28 таблетки), 6 блистера (84 таблетки) в картонена кутия.

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

Heaton k.s.
Na Pankráci 14
140 00 Prague 4,
Чешка Република

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20160035

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

25 януари 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2021 г.

