

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Cinacalcet Accordpharma 30 mg film tablete
Cinacalcet Accordpharma 60 mg film tablete

INN: sinacalcet

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 30 mg ili 60 mg sinacalceta (u obliku sinacalcethlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Cinacalcet Accordpharma 30 mg film tablete
Svijetlozelene, ovalne (otprilike 9,65 mm duge i 6,0 mm široke), bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom „HB1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Cinacalcet Accordpharma 60 mg film tablete
Svijetlozelene, ovalne (otprilike 12,20 mm duge i 7,60 mm široke), bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom „HB2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) kod odraslih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom.

Pedijatrijska populacija

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (HPT) kod djece uzrasta od 3 godine i starije sa završnim stadijumom bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom, kod koje sekundarni HPT nije adekvatno kontrolisan standardnim načinom liječenja (vidjeti odjeljak 4.4).

Cinacalcet Accordpharma može biti deo terapijskog režima koji uključuje supstance koje vezuju fosfate i/ili sterole vitamina D, prema potrebi (vidjeti odjeljak 5.1).

Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam kod odraslih

Smanjenje hiperkalcijemije kod odraslih pacijenata sa:

- karcinomom paratireoidnih žlijezda.
- primarnim HPT, kojima je indicirana paratireoidektomija na osnovu vrijednosti serumskog kalcijuma (kao što je definisano relevantnim terapijskim smjernicama), ali kojima paratireoidektomija nije klinički odgovarajuća ili je kontraindicirana.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Sekundarni hiperparatireoidizam

Odrasli i starije osobe (> 65 godina)

Preporučena početna doza za odrasle je 30 mg jedanput na dan. Dozu sinakalceta treba titrirati svake 2 do 4 nedelje, do maksimalne doze od 180 mg primijenjene jednom dnevno, da bi se kod dijaliznih pacijenata postigla ciljna vrijednost paratireoidnog hormona (PTH) između 150 i 300 pg/mL (15,9-31,8 pmol/L), u testu intaktnog PTH (iPTH). Vrijednosti PTH treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja sinakalceta. Potrebno je pridržavati se važećih terapijskih smjernica.

Vrijednosti PTH treba kontrolisati 1 do 4 nedelje nakon započete terapije ili prilagođavanja doze sinakalceta. Za vrijeme terapije održavanja, vrijednosti PTH treba kontrolisati svakih mesec dana do tri meseca. Za određivanje vrijednosti PTH, treba odrediti ili intaktni PTH (iPTH) ili bio-intaktni PTH (biPTH); liječenje sinakalcetom ne menja odnos između iPTH i biPTH.

Prilagođavanje doze na osnovu vrijednosti serumskog kalcijuma

Korigovana vrijednost serumskog kalcijuma treba se mjeriti i kontrolisati i treba biti u nivou ili iznad donje granice referentnih vrijednosti prije primjene prve doze sinakalceta (vidjeti odjeljak 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcijuma mogu se razlikovati u zavisnosti od metoda koje koriste lokalne laboratorije.

Tokom titriranja doze, vrijednost serumskog kalcijuma treba često kontrolisati, u okviru nedelju dana od započete terapije ili prilagođavanja doze sinakalceta. Kada je postignuta doza održavanja, vrijednost serumskog kalcijuma potrebno je kontrolisati otprilike jednom mesečno. U slučaju da korigovane vrijednosti serumskog kalcijuma padnu ispod 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) i/ili nastupe simptomi hipokalcemije, preporučuje se sledeće liječenje:

Korigovana vrijednost serumskog kalcijuma ili klinički simptomi hipokalcemije	Preporuke
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) i > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ili u prisutnosti kliničkih simptoma hipokalcemije	Kako bi se povećala vrijednost serumskog kalcijuma mogu se primjeniti supstance koje vezuju fosfat i koje sadrže kalcijum, steroli vitamina D i/ili se može prilagoditi koncentracija kalcijuma u rastvoru za dijalizu, prema kliničkoj procjeni.
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) i > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije uprkos pokušajima da se poveća serumski kalcijum	Smanjite ili privremeno prekinite dozu sinakalceta.
≤ 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ili perzistirajući simptomi hipokalcemije i vitamin D se ne može povećati	Privremeno prekinite primjenu sinakalceta sve dok vrijednosti serumskog kalcijuma ne dostignu 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) i/ili se simptomi hipokalcemije ne povuku. Liječenje treba ponovo započeti primjenjujući sledeću najnižu dozu sinakalceta.

Pedijatrijska populacija

Korigovana vrijednost serumskog kalcijuma treba biti u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za uzrast prije primjene prve doze sinakalceta i treba se pažljivo pratiti (vidjeti odjeljak 4.4). Granice referentnih vrijednosti kalcijuma mogu se razlikovati u zavisnosti od metoda koje koristi lokalna laboratorija i uzrast djeteta/pacijenta.

Preporučena početna doza za djecu uzrasta ≥ 3 godine do < 18 godina je ≤ 0,20 mg/kg jednom dnevno na osnovu suve tjelesne težine pacijenta (vidjeti Tabelu 1).

Dozu je moguće povećavati za postizanje željenog ciljnog raspona iPTH. Dozu je potrebno sekvencijalno povećavati dostupnim dozama (vidjeti Tabelu 1) ne češće od svake 4 nedelje. Dozu je

moguće povećati do maksimalne doze od 2,5 mg/kg/dan, ali da ne prelazi ukupnu dnevnu dozu od 180 mg.

Tabela 1. Dnevna doza sinakalceta kod pedijatrijskih pacijenata

Suva tjelesna težina pacijenta(kg)	Početna doza (mg)	Dostupne sekvencijalne doze (mg)
10 to < 12.5	1	1, 2.5, 5, 7.5, 10 i 15
≥ 12.5 to < 25	2.5	2.5, 5, 7.5, 10, 15 i 30
≥ 25 to < 36	5	5, 10, 15, 30 i 60
≥ 36 to < 50		5, 10, 15, 30, 60 i 90
≥ 50 to < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 i 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 i 180

Cinacalcet Accordpharma dostupan je samo u obliku film tableta. Stoga nije moguće primjenjivati Cinacalcet Accordpharma kod pedijatrijskih pacijenata kojima su potrebne doze niže od 30 mg. Ako je potrebna drugačija doza, treba koristiti druge dostupne lijekove koji sadrže sinacalcet i omogućavaju potrebnu terapijsku opciju.

Prilagođavanje doze na osnovu vrijednosti PTH

Vrijednosti PTH treba odrediti najmanje 12 sati nakon uzimanja sinakalceta, a iPTH treba izmjeriti 1 do 4 nedelje nakon započete terapije ili prilagođavanja doze sinakalceta.

Dozu treba prilagoditi na osnovu iPTH na sledeći način:

- Ako je iPTH < 150 pg/mL (15,9 pmol/L) i ≥ 100 pg/mL (10,6 pmol/L), sniziti dozu sinakalceta na sledeću nižu dozu.
- Ako je iPTH < 100 pg/mL (10,6 pmol/L), privremeno prekinite liječenje sinacalcetom, ponovno započnite liječenje sinacalcetom uz sledeću nižu dozu lijeka kada iPTH bude > 150 pg/mL (15,9 pmol/L). Ako je liječenje sinacalcetom bilo prekinuto više od 14 dana, ponovno započnite preporučenom početnom dozom lijeka.

Prilagođavanje doze na osnovu vrijednosti serumskog kalcijuma

Vrijednost serumskog kalcijuma treba se mjeriti unutar nedelju dana od započete terapije ili prilagođavanja doze sinakalceta.

Kada je postignuta doza održavanja, preporučuje se jednom nedeljno kontrolisati vrijednost serumskog kalcijuma. Vrijednost serumskog kalcijuma kod pedijatrijskih pacijenata potrebno je održavati unutar raspona referentnih vrijednosti. Ako se vrijednost serumskog kalcijuma spusti ispod granica referentnih vrijednosti ili nastupe simptomi hipokalcemije, potrebno je sprovesti odgovarajuće korake prilagođavanja doze kako je prikazano u Tabeli 2 niže:

Tabela 2. Prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od ≥ 3 do < 18 godina

Korigovana vrijednost serumskog kalcijuma ili klinički simptomi hipokalcemije	Preporuke za doziranje

Korigovana vrijednost serumskog kalcijuma ili klinički simptomi hipokalcemije	Preporuke za doziranje
Korigovana vrijednost serumskog kalcijuma je u nivou ili ispod donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za uzrast ili ako nastupe simptomi hipokalcemije, nezavisno od vrijednosti kalcijuma.	Prekinite liječenje sinakalcetom.* Primjenite suplemente kalcijuma, supstance koje vezuju fosfat koji sadrže kalcijum i/ili sterole vitamina D, kako je klinički indikovano.
Korigovana vrijednost ukupnog serumskog kalcijuma je iznad donje granice referentnih vrijednosti specifičnih za uzrast i simptomi hipokalcemije su se povukli.	Započnite liječenje sledećom nižom dozom. Ako je liječenje sinakalcetom bilo prekinuto više od 14 dana, započnite preporučenom početnom dozom. Ako je pacijent primao najnižu dozu (1 mg/dan) prije prekida liječenja, započnite istom dozom (1 mg/dan).

*Ako je doza prekinuta, korigovana vrijednost serumskog kalcijuma treba da se mjeri unutar 5 do 7 dana

Bezbijedost i efikasnost sinakalceta kod djece mlađe od 3 godine za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma nisu još ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Prelazak sa etelkalcetida na Cinacalcet Accordpharma

Prelazak sa etelkalcetida na Cinacalcet Accordpharma i odgovarajući *wash out* period lijeka nisu ispitani kod pacijenata. Kod pacijenata koji su prestali da uzimaju etelkalcetid, ne smije se početi uzimanje lijeka Cinacalcet Accordpharma sve dok se ne završe najmanje tri uzastopne hemodijalize, nakon čega treba izmjeriti serumski kalcijum. Uverite se da su nivoi serumskog kalcijuma unutar normalnog raspona prije početka davanja lijeka Cinacalcet Accordpharma (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.8).

Paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

Odrasli i starije osobe (> 65 godina)

Preporučena početna doza sinakalceta za odrasle je 30 mg dva puta dnevno. Dozu sinakalceta treba titrirati svake 2 do 4 nedelje, u sekvencijalnim dozama od 30 mg dva puta dnevno, 60 mg dva puta dnevno, 90 mg dva puta dnevno i 90 mg tri ili četiri puta dnevno, prema potrebi kako bi se vrijednosti serumskog kalcijuma snizile do gornje granice referentnih vrijednosti ili ispod nje. Maksimalna doza upotrijebljena u kliničkim ispitivanjima bila je 90 mg četiri puta dnevno.

Serumski kalcijum treba kontrolisati unutar nedelju dana nakon započete terapije ili prilagođavanja doze sinakalceta. Kada se postigne doza održavanja, serumski kalcijum treba mjeriti svaka 2 do 3 meseca. Nakon titracije do maksimalne doze sinakalceta, serumski kalcijum treba kontrolisati periodično. Ako se ne postigne klinički značajno smanjenje serumskog kalcijuma, treba razmotriti prekid terapije sinakalcetom (vidjeti odjeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija

Bezbijedost i efikasnost sinakalceta kod djece za liječenje paratireoidnog karcinoma i primarnog hiperparatireoidizma nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje početne doze. Potreban je oprez kod primjene sinakalceta kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre i potrebno je pažljivo praćenje tokom titracije doze i nastavka liječenja (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete treba uzeti cele, ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

Preporučuje se uzimanje sinakalceta sa hranom ili neposredno nakon obroka jer su ispitivanja pokazala kako je bioraspoloživost sinakalceta povećana kada se uzima sa hranom (vidjeti odjeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1. Hipokalcemija (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Serumski kalcijum

Događaji opasni po život i smrtni ishodi povezani sa hipokalcemijom zabilježeni su kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata liječenih sinakalcetom. Manifestacije hipokalcemije mogu uključivati parestezije, mijalgije, grčeve, tetaniju i konvulzije. Sniženje vrijednosti serumskog kalcijuma takođe može produžiti QT interval i dovesti do ventrikularne aritmije uzrokovane hipokalcemijom. Slučajevi produženja QT intervala i ventrikularnih aritmija zabilježeni su kod pacijenata liječenih sinakalcetom (vidjeti odjeljak 4.8). Savetuje se oprez kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što su pacijenti za koje se zna da imaju sindrom produženog QT intervala ili pacijenti koji primaju lijekove za koje se zna da produžuju QT interval.

Kako sinakalcet smanjuje serumski kalcijum, treba pažljivo pratiti pacijente zbog moguće hipokalcemije (vidjeti odjeljak 4.2). Serumski kalcijum treba kontrolisati unutar 1 nedelje nakon početka primjene ili prilagođavanja doze sinakalceta.

Odrasli

Liječenje sinakalcetom se ne smije započeti kod pacijenata sa vrijednostima serumskog kalcijuma (korigovanim za albumin) ispod donje granice referentnih vrijednosti.

Kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega na dijalizi koji su liječeni sinakalcetom, otprilike 30 % pacijenata je imalo najmanje jednu vrijednost serumskog kalcijuma manju od 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L).

Pedijatrijska populacija

Sinakalcet se smije započeti samo za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma kod djece uzrasta od ≥ 3 godine sa završnim stadijumom bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom, kod koje sekundarni HPT nije adekvatno kontrolisan standardnim načinom liječenja, a vrijednost serumskog kalcijuma je u gornjem rasponu ili iznad referentnog intervala specifičnog za uzrast.

Pažljivo pratite vrijednosti serumskog kalcijuma (vidjeti odjeljak 4.2) i saradljivost pacijenta tokom liječenja sinakalcetom. Nemojte započeti liječenje sinakalcetom ili povećati dozu ako se sumnja na nesaradljivost.

Prije nego što započnete liječenje sinakalcetom i za vrijeme liječenja, razmotrite rizike i koristi liječenja kao i sposobnost pacijenta da se pridržava preporuka za praćenje i zbrinjavanje rizika od hipokalcemije.

Informišite pedijatrijske pacijente i/ili njihove staratelje o simptomima hipokalcemije i važnosti pridržavanja uputstva za kontrolu vrijednosti serumskog kalcijuma, kao i o doziranju i načinu primjene.

Pacijenti sa hroničnom bolešću bubrega koji nisu na dijalizi

Sinakalcet nije indikovano kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji nisu na dijalizi. Ispitivanja su pokazala da odrasli pacijenti sa hroničnom bolešću bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su sinakalcetom, imaju povećan rizik za hipokalcemiju (vrijednost serumskog kalcijuma $< 8,4$ mg/dL [2,1

mmol/L]) u poređenju sa sinakalcetom liječenim pacijentima sa hroničnom bolešću bubrega koji su na dijalizi, što može biti posledica manje početne vrijednosti kalcijuma i/ili postojeće rezidualne funkcije bubrega.

Epileptički napadi

Slučajevi epileptičkih napada zabilježeni su kod pacijenata liječenih sinakalcetom (vidjeti odjeljak 4.8). Prag za pojavu epileptičkih napada smanjen je kod značajnih smanjenja nivoa serumskog kalcijuma. Zato je potrebno pažljivo praćenje vrijednosti serumskog kalcijuma kod pacijenata koji se liječe sinakalcetom, naročito kod pacijenata sa epileptičkim napadima u anamnezi.

Hipotenzija i/ili pogoršanje insuficijencije srca

Slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanje insuficijencije srca zabilježeni su kod pacijenata sa oštećenom funkcijom srca kod kojih nije bilo moguće u potpunosti isključiti uzročnu povezanost sa sinakalcetom i može biti posredovana smanjenjem vrijednosti serumskog kalcijuma (vidjeti odjeljak 4.8).

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Sinakalcet primijenite uz oprez kod pacijenata koji primaju bilo koje druge lijekove za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcijuma. Pažljivo pratite serumski kalcijum (vidjeti odjeljak 4.5).

Pacijentima koji primaju sinakalcet se ne smije dati etelkalcetid. Istovremena primjena može rezultovati teškom hipokalcemijom.

Generalno

Adinamična koštana bolest može nastati ako je vrijednost PTH hronično suprimirana ispod otprilike 1,5 puta gornje granice normale za iPTH test. Ako se vrijednost PTH smanji ispod preporučenog ciljnog raspona kod pacijenata liječenih sinakalcetom, dozu sinakalceta i/ili sterola vitamina D treba smanjiti ili prekinuti terapiju.

Vrijednost testosterona

Vrijednost testosterona često je ispod normalnog raspona kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega. U kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega na dijalizi, vrijednost slobodnog testosterona smanjila se za medijanu od 31,3 % kod pacijenata koji su uzimali sinakalcet i za 16,3 % u placebo grupi nakon 6 meseci liječenja. Otvoreni nastavak ovog ispitivanja nije pokazao dalje sniženje koncentracije slobodnog i ukupnog testosterona kod pacijenata liječenih sinakalcetom u periodu od 3 godine. Klinički značaj ovih smanjenja serumskog testosterona nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Kako koncentracija sinakalceta u plazmi može biti 2 do 4 puta veća kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasifikacija), sinakalcet je potrebno primjenjivati sa oprezom kod tih pacijenata i liječenje treba pažljivo pratiti (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Lijekovi za koje se zna da snižavaju serumski kalcijum

Istovremena primjena drugih lijekova za koje je poznato da snižavaju vrijednosti serumskog kalcijuma i sinakalceta može rezultovati povećanim rizikom od hipokalcemije (vidjeti odjeljak 4.4). Pacijentima koji primaju sinakalcet se ne smije dati etelkalcetid (vidjeti odjeljak 4.4).

Efekat drugih lijekova na sinakalcet

Sinakalcet se djelimično metaboliše pomoću enzima CYP3A4. Istovremena primjena 200 mg ketokonazola dva puta dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, uzrokuje otprilike dvostruko povećanje nivoa sinakalceta. Prilagođavanje doze sinakalceta može biti potrebno kod pacijenata liječenih sinakalcetom kod kojih se počinje ili prekida terapija snažnim inhibitorom (npr. ketokonazol, itrakonazol, telitromicin, vorikonazol, ritonavir) ili induktorom (npr. rifampicin) navedenog enzima.

In vitro rezultati pokazuju da se sinakalcet djelimično metaboliše pomoću CYP1A2. Pušenje indukuje CYP1A2; zapažen je 36 do 38 % veći klirens sinakalceta kod pušača u odnosu na nepušače. Efekat inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) na nivoe sinakalceta u plazmi nije ispitan. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze lijeka ako pacijent počne ili prestane da puši, ili ako počne ili prekine istovremeno liječenje snažnim inhibitorima CYP1A2.

Kalcijum karbonat: Istovremena primjena kalcijum karbonata (pojedinačna doza od 1500 mg) nije promijenila farmakokinetiku sinakalceta.

Sevelamer: Istovremena primjena sevelamera (2400 mg tri puta dnevno) nije promijenila farmakokinetiku sinakalceta.

Pantoprazol: Istovremena primjena pantoprazola (80 mg dnevno) nije promijenila farmakokinetiku sinakalceta.

Efekat sinakalceta na druge lijekove

Lijekovi koje metaboliše enzim P450 2D6 (CYP2D6): Sinakalcet je jak inhibitor enzima CYP2D6. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze istovremeno primjenjenih lijekova kada se sinakalcet primjenjuje sa lijekovima koji se individualno titiraju, imaju uzan terapijski raspon i pretežno se metabolišu enzimom CYP2D6 (npr. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptilin, klomipramin).

Desipramin: Istovremena primjena 90 mg sinakalceta jednom dnevno sa 50 mg desipramina, tricikličkog antidepresiva koji se metaboliše prvenstveno putem CYP2D6, značajno je povećala izloženost desipiraminu 3,6 puta (90 % CI 3,0, 4,4) kod brzih CYP2D6 metabolizera.

Dekstrometorfan: Višestruke doze od 50 mg sinakalceta povećale su PIK 30 mg dekstrometorfana (pretežno se metaboliše enzimom CYP2D6) za 11 puta kod brzih CYP2D6 metabolizera.

Varfarin: Višestruke peroralne doze sinakalceta nisu uticale na farmakokinetiku ili farmakodinamiku (mjerenu protrombinskim vremenom i faktorom koagulacije VII) varfarina.

Izostanak efekta sinakalceta na farmakokinetiku R- i S-varfarina i izostanak autoindukcije nakon višestrukih doza kod pacijenata, ukazuje da sinakalcet nije induktor CYP3A4, CYP1A2 ili CYP2C9 kod ljudi.

Midazolam: Istovremena primjena sinakalceta (90 mg) sa peroralno primjenjenim midazolamom (2 mg), supstratom CYP3A4 i CYP3A5, nije promijenila farmakokinetiku midazolama. Ti podaci ukazuju da sinakalcet ne bi uticao na farmakokinetiku onih grupa lijekova koji se metabolišu putem CYP3A4 i CYP3A5, kao što su određeni imunosupresivi, uključujući ciklosporin i takrolimus.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni sinakalceta kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktne štetne efekte na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Nije zapažena embrionalna ili fetalna toksičnost u ispitivanjima na skotnim pacovima i kunićima, uz izuzetak smanjenja težine fetusa kod pacova pri dozama toksičnim za majku (vidjeti odjeljak 5.3). Sinakalcet se tokom trudnoće smije koristiti samo ako moguća korist nadmašuje moguću rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se sinakalcet izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Sinakalcet se izlučuje u mlijeko ženki pacova u laktaciji, uz visok odnos između mlijeka i plazme. Odluku o prekidu dojenja ili prekidu liječenja sinakalcetom treba donijeti na osnovi pažljive procjene koristi i rizika.

Plodnost

Nema kliničkih podataka vezano za uticaj sinakalceta na plodnost. Nije bilo uticaja na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vrtoglavica i epileptički napadi, koji mogu imati značajan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama, zabilježeni su kod pacijenata koji su uzimali sinakalcet (vidjeti odjeljak 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

a) Sažetak bezbjednosnog profila

Sekundarni hiperparatireoidizam, paratireoidni karcinom i primarni hiperparatireoidizam

Na osnovu dostupnih podataka od pacijenata koji su primali sinakalcet u placebo kontrolisanim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj grupi, najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje bile su blage do umjerene težine i prolaznog karaktera kod većine pacijenata. Prekid terapije zbog neželjenih reakcija uglavnom je učinjen zbog mučnine i povraćanja.

b) Tabela prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije, za koje se smatra da postoji barem mogućnost da se mogu pripisati liječenju sinakalcetom u placebo kontrolisanim ispitivanjima i ispitivanjima na jednoj grupi prema procjeni uzročno-posledične veze na osnovu najboljih dokaza navedene su niže prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$).

Incidenca neželjenih reakcija u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet je sledeća:

MedDRA klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji imunskog sistema	često*	reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i ishrane	često	Anoreksija Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	često	Epileptički napadi† Vrtoglavica Parestezija Glavobolja
Kardiološki poremećaji	nepoznato*	Pogoršanje insuficijencije srca† produženje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom†
Vaskularni poremećaji	često	Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	Infekcija gornjih disajnih puteva Dispneja Kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	Mučnina Povraćanje

MedDRA klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
	često	Dispepsija Dijareja Bol u abdomenu Bol u gornjem dijelu abdomena Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često	Mijalgija Grčevi u mišićima Bol u leđima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	često	Astenija
Ispitivanja	često	Hipokalcemija† Hiperkalemija Sniženi nivoi testosterona†

†vidjeti odjeljak 4.4

*vidjeti odjeljak "Opis odabranih neželjenih reakcija"

c) Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem i urtikariju, identifikovane su tokom primjene sinakalceta nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti pojedinih standardnih termina, uključujući angioedem i urtikariju, ne mogu se procijeniti na osnovu dostupnih podataka.

Hipotenzija i/ili pogoršanje insuficijencije srca

Tokom praćenja bezbiječnosti lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni su idiosinkratski slučajevi hipotenzije i/ili pogoršanja insuficijencije srca kod pacijenata liječenih sinakalcetom sa oštećenom srčanom funkcijom, čija se učestalost ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka.

Produženje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom

Produženje QT intervala i ventrikularna aritmija uzrokovana hipokalcemijom identifikovani su tokom primjene sinakalceta nakon stavljanja u promet, s tim da se njihova učestalost ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka (vidjeti odjeljak 4.4).

d) Pedijatrijska populacija

Bezbiječnost sinakalceta za liječenje sekundarnog HPT kod pedijatrijskih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega koji primaju dijalizu procjenjivana je u dva randomizovana kontrolisana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj grupi (vidjeti odjeljak 5.1). Od svih pedijatrijskih ispitanika koji su bili izloženi sinakalcetu u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 19 ispitanika (24,1 %; 64,5 na 100 ispitanik-godina) imalo najmanje jedan štetni događaj hipokalcemije. Smrtni ishod bio je zabilježen u kliničkom ispitivanju kod jednog pedijatrijskog pacijenta sa teškom hipokalcemijom (vidjeti odjeljak 4.4).

Sinakalcet se smije koristiti kod pedijatrijskih pacijenata samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbiječnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbiječnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Doze titrirane do 300 mg jednom dnevno bile su primjenjene kod odraslih pacijenata na dijalizi bez štetnih ishoda. Dnevna doza od 3,9 mg/kg bila je propisana pedijatrijskom pacijentu na dijalizi u kliničkom ispitivanju, uz naknadni blagi bol u stomaku, mučninu i povraćanje.

Predoziranje sinakalcetom može uzrokovati hipokalcemiju. U slučaju predoziranja, pacijenti se moraju pratiti zbog znakova i simptoma hipokalcemije a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Kako se sinakalcet u visokoj mjeri vezuje za proteine, hemodijaliza nije efikasna u liječenju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Supstance sa uticajem na homeostazu kalcijuma, antiparatiroidni agensi
ATC šifra: H05BX01

Mehanizam dejstva

Receptori kalcijuma na površini glavnih ćelija paratiroidne žlijezde glavni su regulatori sekrecije PTH. Sinakalcet je kalcimimetik koji direktno smanjuje vrijednost PTH, povećavajući osjetljivost receptora za vanćelijski kalcijum. Sniženje PTH povezano je sa istovremenim sniženjem serumske vrijednosti kalcijuma.

Sniženje PTH korelira sa koncentracijom sinakalceta.

Nakon što se uspostavi stanje dinamičke ravnoteže, serumska koncentracija kalcijuma ostaje stalna tokom intervala doziranja.

Sekundarni hiperparatiroidizam

Odrasli

Tri šestomesečna, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja sprovedena su kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega i nekontrolisanim sekundarnim HPT na dijalizi (n=1136). Demografske i početne karakteristike bile su reprezentativne za populaciju dijaliziranih pacijenata sa sekundarnim HPT. Srednja početna vrijednost iPTH u tri ispitivanja bila je 733 pg/mL i 683 pg/mL (77,8 i 72,4 pmol/L) za sinakalcet i placebo grupu. Na početku ispitivanja 66 % pacijenata primalo je sterole vitamina D, a > 90 % pacijenata primalo je supstance koje vezuju fosfate. Značajno smanjenje iPTH, produkta serumskog kalcijuma i fosfora (Ca x P) i kalcijuma i fosfora, primećena je u grupi liječenih sinakalcetom, u poređenju sa placebo grupom koja je liječena standardnim načinom i rezultati su bili konzistentni u sva tri ispitivanja. U svakoj od studija primarni ishod (procenat pacijenata sa iPTH ≤ 250 pg/mL (≤ 26,5 pmol/L)) postignut je kod 41 %, 46 % i 35 % pacijenata liječenih sinakalcetom, u poređenju sa 4 %, 7 % i 6 % pacijenata koji su primili placebo. Oko 60 % pacijenata liječenih sinakalcetom postiglo je sniženje vrijednosti iPTH za ≥ 30 % i taj efekat je bio konzistentan, bez obzira na početnu vrijednost iPTH. Prosečno sniženje serumskog kalcijuma i fosfora (Ca x P) i kalcijuma i fosfora, bilo je 14 %, 7 % odnosno 8 %.

Sníženje iPTH i Ca x P održavalo se tokom 12 meseci liječenja. Sinakalcet je snizio iPTH i Ca x P, vrijednosti kalcijuma i fosfora bez obzira na početnu vrijednost iPTH ili Ca x P, tip dijalize (PD naspram HD), trajanje dijalize i bez obzira na davanje sterola vitamina D.

Sníženje PTH bilo je povezano sa statistički beznačajnim sníženjem markera koštanog metabolizma (koštane alkalne fosfataze, N-telopeptida, koštane pregradnje i koštane fibroze). U post-hoc analizi objedinjenih rezultata iz 6-mesečnih i 12-mesečnih kliničkih ispitivanja, Kaplan-Meierovom metodom procijenjeno je manje koštanih preloma i paratireoidektomija u sinakalcet grupi u poređenju sa kontrolnom grupom.

Ispitivanja pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji nisu na dijalizi, pokazala su da sinakalcet smanjuje vrijednosti PTH do sličnih granica kao i kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji su na dijalizi. Međutim, efikasnost, bezbijednost i optimalna doza kao i ciljevi terapije nisu dokazani u liječenju predijaliznih pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ova ispitivanja su pokazala da kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji nisu na dijalizi, a liječeni su sinakalcetom, postoji povećan rizik hipokalcemije, u poređenju sa pacijentima sa završnim stadijumom bolesti bubrega liječenih sinakalcetom koji su na dijalizi, što može biti zbog niže početne vrijednosti kalcijuma i/ili postojeće rezidualne bubrežne funkcije.

EVOLVE (engl. *Evaluation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) je bilo randomizovano, dvostruko slepo, kliničko ispitivanje u kojem se procjenjivao sinakalcet naspram placebo u smanjenju rizika od mortaliteta svih uzroka i kardiovaskularnih događaja u 3883 pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i hroničnom bolešću bubrega na dijalizi. Ispitivanje nije postiglo primarni cilj da pokaže smanjenje rizika od mortaliteta svih uzroka ili kardiovaskularnih događaja uključujući infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog nestabilne angine, insuficijenciju srca ili periferni vaskularni događaj (HR 0,93; 95 % CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Nakon prilagođavanja za početne karakteristike u sekundarnoj analizi, HR za primarni kompozitni ishod iznosio je 0,88; 95 % CI: 0,79, 0,97.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbijednost sinakalceta za liječenje sekundarnog HPT kod pedijatrijskih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega koji primaju dijalizu procjenjivana je u dva randomizovana kontrolisana ispitivanja i jednom ispitivanju na jednoj grupi.

Ispitivanje 1 bilo je dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje sa 43 pacijenta uzrasta od 6 do < 18 godina randomizovanih u grupu koja je primala sinakalcet (n = 22) ili placebo (n = 21). Ispitivanje se sastojalo od perioda titracije doze u trajanju od 24 nedelje, nakon čega je uslijedila faza procjene efikasnosti u trajanju od 6 nedelja, i otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 30 nedelja. Srednji uzrast na početku ispitivanja bio je 13 godina (raspon od 6 do 18 godina). Većina pacijenata (91%) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH na početku ispitivanja bila je 757,1 (440,1) pg/mL u grupi koja je primala sinakalcet i 795,8 (537,9) pg/mL u grupi koja je primala placebo. Srednja vrijednost (SD) korigovanih koncentracija ukupnog serumskog kalcijuma na početku ispitivanja bila je 9,9 (0,5) mg/dL u grupi koja je primala sinakalcet i 9,9 (0,6) mg/dL u grupi koja je primala placebo. Srednja maksimalna dnevna doza sinakalceta bila je 1,0 mg/kg/dan.

Procenat pacijenata koji su postigli primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH u plazmi od ≥ 30 % u odnosu na početnu tokom faze procjene efikasnosti; 25. do 30. nedelja) iznosio je 55 % u grupi koja je primala sinakalcet i 19,0 % u grupi koja je primala placebo (p = 0,02). Srednja vrijednost nivoa serumskog kalcijuma tokom faze procjene efikasnosti bila je unutar referentnih vrijednosti za grupu liječenu sinakalcetom. Ovo ispitivanje je prekinuto ranije zbog smrtnog ishoda povezanog sa teškom hipokalcemijom u grupi koja je primala sinakalcet (vidjeti odjeljak 4.8).

Ispitivanje 2 bilo je otvoreno ispitivanje sa 55 pacijenata uzrasta od 6 do < 18 godina (srednji uzrast 13 godina) randomizovanih u grupu koja je primala sinakalcet uz standardno liječenje (n = 27) ili samo standardno liječenje (n = 28). Većina pacijenata (75 %) je koristila sterole vitamina D na početku ispitivanja. Srednja vrijednost (SD) koncentracija iPTH na početku ispitivanja bila je 946 (635) pg/mL u grupi koja je primala sinakalcet uz standardno liječenje i 1228 (732) pg/mL u grupi koja je primala

samo standardno liječenje. Srednja vrijednost (SD) korigovanih koncentracija ukupnog serumskog kalcijuma na početku ispitivanja bila je 9,8 (0,6) mg/dL u grupi koja je primala sinakalcet uz standardno liječenje i 9,8 (0,6) mg/dL u grupi koja je primala samo standardno liječenje. Dvadesetpet (25) ispitanika je primilo najmanje jednu dozu sinakalceta, a srednja maksimalna dnevna doza sinakalceta bila je 0,55 mg/kg/dan. Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda (smanjenje srednje vrijednosti iPTH u plazmi od $\geq 30\%$ u odnosu na početnu tokom faze procjene efikasnosti; 17. do 20. nedelja). Smanjenje srednje vrijednosti iPTH u plazmi od $\geq 30\%$ u odnosu na početnu tokom faze procjene efikasnosti postignuto je kod 22 % pacijenata u grupi koja je primala sinakalcet uz standardno liječenje i kod 32 % pacijenata u grupi koja je primala samo standardno liječenje.

Ispitivanje 3 bilo je otvoreno ispitivanje bezbjednosti na jednoj grupi u trajanju od 26 nedelja kod pacijenata uzrasta od 8 meseci do < 6 godina (srednji uzrast 3 godine). Pacijenti koji su istovremeno primjenjivali lijekove za koje je poznato da produžuju korigovani QT interval bili su isključeni iz ispitivanja. Srednja suva težina na početku ispitivanja bila je 12 kg. Početna doza sinakalceta bila je 0,20 mg/kg. Većina pacijenata (89 %) koristila je sterole vitamina D na početku ispitivanja.

Sedamnaest (17) pacijenata primilo je najmanje jednu dozu sinakalceta, a 11 je završilo najmanje 12 nedelja liječenja. Nijedan pacijent uzrasta od 2-5 godina nije imao korigovanu vrijednost serumskog kalcijuma < 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L). Početna vrijednost iPTH smanjena je za $\geq 30\%$ kod 71 % (12 od 17) pacijenata u ispitivanju.

Karcinom paratireoidnih žlijezda i primarni hiperparatireoidizam

U jednom ispitivanju 46 odraslih pacijenata (29 sa karcinomom paratireoidnih žlijezda i 17 sa primarnim hiperparatireoidizmom i teškom hiperkalcemijom kod kojih paratireoidektomija nije uspjela ili je bila kontraindikovana) liječeno je sinakalcetom do tri godine (prosečno 328 dana pacijenti sa karcinomom paratireoidnih žlijezda i prosečno 347 dana pacijenti sa primarnim HPT). Doza sinakalceta bila je između 30 mg dva puta dnevno i 90 mg četiri puta dnevno. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je smanjenje serumskog kalcijuma za ≥ 1 mg/dL ($\geq 0,25$ mmol/l). Kod pacijenata sa karcinomom paratireoidnih žlijezda srednja vrijednost serumskog kalcijuma smanjila se sa 14,1 mg/dL na 12,4 mg/dL (3,5 mmol/L na 3,1 mmol/L), a kod pacijenata sa primarnim HPT vrijednost serumskog kalcijuma smanjila se sa 12,7 mg/dL na 10,4 mg/dL (3,2 mmol/l na 2,6 mmol/l). Od 29 pacijenata, 18 (62 %) sa karcinomom paratireoidnih žlijezda i 15 od 17 pacijenata (88 %) sa primarnim HPT postiglo je smanjenje serumskog kalcijuma od ≥ 1 mg/dL ($\geq 0,25$ mmol/L).

U placebo kontrolisanom ispitivanju, trajanja 28 nedelja, bilo je uključeno 67 odraslih pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom koji su ispunjavali uslove za paratireoidektomiju na osnovu korigovanog ukupnog kalcijuma u serumu ($> 11,3$ mg/dL (2,82 mmol/L) ali $\leq 12,5$ mg/dL (3,12 mmol/L), ali koji nisu mogli biti podvrgnuti paratireoidektomiji. Sinakalcet je uveden u dozi od 30 mg dva puta dnevno i titriran tako da održava korigovani ukupni kalcijum u serumu unutar normalnog raspona. Značajno viši procenat pacijenata liječenih sinakalcetom je dostigao srednju korigovanu ukupnu koncentraciju kalcijuma u serumu $\leq 10,3$ mg/dL (2,57 mmol/L) i sniženje srednje korigovane ukupne koncentracije kalcijuma u serumu ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/l) od početne vrijednosti, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (75,8 % naspram 0 % odnosno 84,8 % naspram 5,9 %).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon peroralne primjene sinakalceta, maksimalna koncentracija sinakalceta u plazmi postiže se nakon otprilike 2 do 6 sati. Na osnovi poređenja između ispitivanja, apsolutna bioraspodjelivost sinakalceta kod osoba koje su lijek uzimale na tašte, procijenjena je na oko 20 do 25 %. Uzimanje sinakalceta sa hranom povećava bioraspodjelivost sinakalceta za oko 50 do 80 %. Povećanje koncentracije sinakalceta u plazmi slično je bez obzira na količinu masti u obroku.

Pri dozama iznad 200 mg resorpcija je zasićena, najverovatnije zbog loše rastvorljivosti.

Distribucija

Volumen distribucije je veliki (oko 1000 litara), što ukazuje na široku distribuciju. Sinakalcet se oko 97 % vezuje za proteine plazme i minimalno se distribuira u crvene krvne ćelije. Nakon resorpcije, koncentracije sinakalceta smanjuju se na bifazičan način sa početnim poluvremenom eliminacije od oko 6 sati i terminalnim poluvremenom eliminacije od 30 do 40 sati. Nivoi sinakalceta u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana, uz minimalno nakupljanje lijeka. Farmakokinetika sinakalceta sa vremenom se ne menja.

Biotransformacija

Sinakalcet se metaboliše putem više enzima, pretežno putem CYP3A4 i CYP1A2 (doprinos CYP1A2 nije klinički okarakterisan). Najvažniji cirkulišući metaboliti su neaktivni.

Na osnovu in vitro podataka, sinakalcet je snažan inhibitor CYP2D6, ali nije inhibitor drugih CYP enzima u koncentracijama koje se postižu kliničkom primjenom, uključujući CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 niti je induktor CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija

Nakon primjene radioaktivno obeležene doze od 75 mg zdravim dobrovoljcima, sinakalcet se brzo i ekstenzivno metaboliše oksidacijom, a nakon toga konjugacijom. Bubrežno izlučivanje metabolita bilo je prevladavajući oblik eliminacije radioaktivno obeležene doze. Oko 80 % doze otkriveno je u urinu i 15 % u stolici.

Linearnost/nelinearnost

PIK (površina ispod krive) i Cmax (maksimalna koncentracija) sinakalceta raste linearno u rasponu doza od 30 do 180 mg jednom dnevno.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)

Ubrzo nakon doziranja, vrijednost PTH počinje da opada do najnižih vrijednosti nakon 2 do 6 sati od primjene lijeka, što odgovara Cmax sinakalceta. Nakon toga, kako nivo sinakalceta počinje da pada, nivoi PTH se povećavaju do 12 sati nakon primjene lijeka i supresija PTH ostaje stalna do kraja intervala doziranja jednom dnevno. Vrijednosti PTH u kliničkim ispitivanjima sa sinakalcetom bile su mjerene na kraju intervala doziranja.

Starije osobe

Nema klinički relevantnih razlika farmakokinetike sinakalceta zbog starosne dobi.

Renalna insuficijencija

Farmakokinetički profil sinakalceta kod pacijenata sa blagom, umjerenom i teškom renalnom insuficijencijom, kao i kod pacijenata na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi, uporediv je sa onim kod zdravih dobrovoljaca.

Hepatička insuficijencija

Blago oštećenje funkcije jetre ne utiče značajno na farmakokinetiku sinakalceta. Upoređujući sa osobama sa urednom funkcijom jetre, prosečni PIK sinakalceta bio je oko dva puta viši kod osoba sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre i oko četiri puta viši kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Prosečno poluvrijeme eliminacije sinakalceta proizvedeno je za 33% i 70 % kod pacijenata sa umjerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre. Oštećenje funkcije jetre ne menja vezivanje sinakalceta za proteine. Kako se doza titrira za svakog pojedinca na osnovi bezbjednosnog profila i efikasnosti, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

Pol

Klirens sinakalceta može biti manji kod žena nego kod muškaraca. Kako se doza titrira za svakog pojedinca, nije potrebno dodatno prilagođavanje doze prema polu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sinakalceta ispitana je kod pedijatrijskih pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega uzrasta od 3 do 17 godina. Nakon pojedinačne i višestrukih peroralnih dnevnih doza sinakalceta, koncentracije sinakalceta u plazmi (Cmax i PIK vrijednosti nakon normalizacije prema dozi i tjelesnoj težini) bile su slične onima zabilježenim kod odraslih pacijenata.

Farmakokinetička analiza populacije je sprovedena za procjenu efekta demografskih karakteristika. Ova analiza je pokazala da ne postoji značajan uticaj uzrasta, pola, rase, tjelesne površine i tjelesne težine na farmakokinetiku sinakalceta.

Pušenje

Klirens sinakalceta veći je kod pušača nego kod nepušača, najverovatnije zbog indukcije metabolizma posredovanog putem CYP1A2. Ako pacijent prestane ili počne da puši, može se promijeniti nivo sinakalceta u plazmi i možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Sinakalcet nije imao teratogeno delovanje kod kunića kojima je data doza od 0,4 puta maksimalne humane doze za sekundarni HPT (180 mg dnevno) na osnovi PIK. Neteratogena doza kod pacova bila je, na osnovu PIK, 4,4 puta veća od maksimalne doze za sekundarni HPT. Nije bilo efekta na plodnost kod pacova ženskog i muškog pola izloženih dozi 4 puta većoj od humane doze od 180 mg/dnevno (granice bezbjednosti u maloj grupi pacijenata koji su primali maksimalnu kliničku dozu od 360 mg dnevno bile bi otprilike polovina od gore navedenih).

Kod oplodjenih pacova došlo je do laganog smanjenja tjelesne težine i potrošnje hrane pri najvećoj dozi. Smanjena težina fetusa primećena je kod pacova pri dozama pri kojima su ženke pacova imale hipokalcemiju. Dokazano je da sinakalcet prolazi placentarnu barijeru kod kunića.

Sinakalcet nije pokazao genotoksični ili karcinogeni potencijal. Granice bezbjednosti u toksikološkim ispitivanjima su male zbog zapažene hipokalcemije koja je ograničavala dozu na životinjskim modelima. Katarakta i opacifikacija sočiva primećena je u ispitivanjima toksikologije i karcinogenosti sa ponovljenim dozama u glodara, ali nisu primećeni kod pasa i majmuna ili u kliničkim ispitivanjima gde je praćena pojava katarakte. Poznato je kako se katarakta javlja kod glodara kao rezultat hipokalcemije.

U *in vitro* ispitivanjima, pod istim eksperimentalnim uslovima, pronađeno je da su IC50 vrijednosti transportera serotonina i KATP kanala bile 7, odnosno 12 puta veće nego EC50 za receptore osjetljive na kalcijum. Klinički značaj nije poznat, ali mogućnost da sinakalcet djeluje na te sekundarne ciljeve ne može se potpuno isključiti.

U ispitivanjima toksičnosti na mladim psima zapaženi su tremori kao posledica smanjenog serumskog kalcijuma, povraćanje, gubitak tjelesne težine i dobijanje na tjelesnoj težini, smanjena masa eritrocita, blago smanjeni parametri gustine kostiju, reverzibilno širenje epifizne ploče dugih kostiju, i histološke limfoidne promjene (ograničene na grudnu šupljinu i pripisane hroničnoj emezi). Svi navedeni efekti zabilježeni su kod sistemske izloženosti, na osnovu PIK, približno ekvivalentne izloženosti kod pacijenata kod maksimalne doze za sekundarni HPT.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna
Krospovidon
Magnezijum-stearat

Film tablete

Hipromeloza (E464)
Titan dioksid (E171)
Triacetin
Boja indigo carmine aluminum lake (E132)
Gvožđe-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je prozirni PVC/Al blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Rp - Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Tasmowa 7, Varšava 02-677, Poljska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14 08040, BARCELONA (Barselona), Španija

8. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o. Sarajevo
Maršala Tita 2
71000 Sarajevo, BiH

9. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cinacalcet Accordpharma 28x30 mg film tablete: 04-07.3-1-12207/24 od 02.09.2025. godine
Cinacalcet Accordpharma 28x60 mg film tablete: 04-07.3-1-12208/24 od 02.09.2025. godine

10. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

02.09.2025. godine

