

Medicinal product no longer authorised

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 30 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

30 mg: Светлозелена, овална, филмирана таблетка, маркирана от едната страна „AMGEN” от другата „30”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на вторичен хиперпаратироидизъм (ХИПТ) при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) с поддържаща диализна терапия.

Когато е уместно, Parareg може да се използва като част от терапевтичния режим, включващ фосфат свързващи вещества и/или витамин D стероли (вж. точка 5.1).

Намаляване на хиперкалциемията при пациенти с:

- паратироиден карцином
- първичен ХИПТ, при който паратироидектомия би била показана на базата на серумните нива на калций (както е определено в съответните указания за лечение), но при които паратироидектомията не е клинично подходяща или е противопоказана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение. Препоръчва се Parareg 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.

Чернодробно увреждане

Не се налагат промени в началната доза. Parareg трябва да се прилага с внимание при пациенти със средно до тежко чернодробно увреждане и лечението трябва да се наблюдава отблизо по време на титриране на дозата и продължителна терапия (вж. точки 4.4 и 5.2).

Вторичен хиперпаратироидизъм

Възрастни и хора в напреднала възраст (> 65 години)

Препоръчваната начална доза за възрастни е 30 mg еднократно дневно. Parareg трябва да се титрира всеки 2 до 4 седмици до максимална доза 180 mg еднократно дневно, за да се постигне целта: паратироидният хормон (ПТХ) при пациенти на диализа да бъде между 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) при интактен ПТХ анализ (iPTH). Нивата на ПТХ трябва да се определят най-

малко 12 часа след приемане на дозата Parareg. Трябва да се прави справка със съвременните терапевтични ръководства.

ПТХ трябва да се измерва 1 до 4 седмици след започване или адаптиране дозата на Parareg. ПТХ трябва да се следи приблизително всеки 1-3 месец по време на поддържащия период. За измерване нивата на ПТХ може да се използва или интактния ПТХ (iPTH) или биоинтактния ПТХ (biPTH); лечението с Parareg не повлиява връзката между iPTH и biPTH.

Информация за фармакокинетичния/фармакодинамичния (ФК/ФД) профил на синакалцет е дадена в точка 5.1.

По време на титрирането на дозата е необходимо серумните нива на калция да бъдат следени често, през 1 седмица от началото или от адаптирането на дозата на Parareg. Когато се установи поддържащата доза е необходимо приблизително ежемесечно измерване на серумния калций. Ако серумните калциеви нива намалее под нормалните граници, трябва да се предприемат подходящите стъпки (вж. точка 4.4). Съпътстващата терапия, включваща фосфат свързващи вещества и/или витамин Д стероли, е необходимо да бъде подходящо адаптирана.

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността не са установени при пациенти под 18 годишна възраст.

Паратирииден карцином и първичен хиперпаратироидизъм

Възрастни и хора в напреднала възраст (>65 години)

За възрастни препоръчваната начална доза на Parareg е 30 mg двукратно дневно. Дозата на Parareg трябва да се титрира всеки 2 до 4 седмици през последваща доза от 30 mg двукратно дневно, 60 mg двукратно дневно, 90 mg двукратно дневно и 90 mg три или четири пъти дневно, когато е необходимо да се намалят серумните калциеви концентрации до или под горните граници на нормата. Максималната доза използвана в клинични изпитвания е 90 mg четири пъти дневно.

Серумният калций трябва да бъде измерван през 1 седмица след началото или след адаптиране на дозата на Parareg. След като бъдат установени поддържащите дозови нива, серумният калций трябва да бъде измерван всеки 2 до 3 месеца. След титриране до максималната доза на Parareg, 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 Parareg (вж. точка 5.1).

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността не са установени при пациенти под 18 годишна възраст.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гърчове

В три клинични изпитвания при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, 5% от пациентите на Parareg и плацебо групата съобщават анамнестично за гърчови разстройства в началото. В тези изпитвания, гърчове са наблюдавани в 1,4% от пациентите лекувани с Parareg и 0,4% от пациентите лекувани с плацебо. Макар, че определящият принцип

за докладваната разлика в честотата на гърчовете е неясна, гърчовият праг се намалява при значимо намаляване на серумните калциев нива.

Хипотония и влошаване на сърдечната недостатъчност

По време на постмаркетинговото наблюдение за безопасност, при пациенти с нарушена сърдечна функция са съобщени отделни случаи на идиосинкразия - хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност, при които причинно-следствената връзка със синакалцет не може да бъде напълно изключена и вероятно се предизвиква от намаляване на серумните нива на калций. Данни от клинично изпитване са показали, 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.

Серумен калций

Лечение с Paragreg не трябва да се започва при пациенти със серумен калций (коригиран по отношение на албумина) под долната граница на нормалните стойности. Тъй като синакалцет намалява серумния калций, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за появата на хипокалциемия (вж. точка 4.2). При пациенти, с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, на които е прилаган Paragreg, серумните нива на калция в 4% са по-малко от 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). При наличие на хипокалциемия, за да се повиши серумния калций, може да се използват калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, витамин Д стероли и/или адаптиране на калциевите концентрации в диализния разтвор. Ако хипокалциемията се задържа, дозата се намалява или се прекратява прилагането на Paragreg. Възможните изяви на хипокалциемия може да включват парестезия, миалгия, крампи, тетания и конвулсии.

Синакалцет не е показан при пациенти с ХБН, които не са на диализа. Изследователски проучвания са показвали, че пациенти с ХБН, които не са на диализа, лекувани със синакалцет са изложени на повишен риск от хипокалциемия (серумни нива на калций < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) сравнени с пациенти с ХБН на диализа, лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниските изходни калциев нива и/или на наличието на остатъчна бъбречна функция.

Общо

Костни заболявания, свързани с адинамия могат да се изявят, ако нивата на ПТХ са хронично намалени приблизително 1,5 пъти под горната граница при iPTH анализ. Ако при пациенти лекувани с Paragreg нивата на ПТХ намалее под препоръчаните целеви граници, дозата на Paragreg и/или на витамин Д стероли трябва да бъде намалена или терапията да бъде прекъсната.

Нива на тестостерон

Нивата на тестостерон са често под нормалната граница при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност. В клинично изпитване с пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD), които са на диализа, свободните нива на тестостерон намаляват след 6 месеца средно с 31,3% при пациенти, лекувани с Paragreg и с 16,3% при пациентите, лекувани с плацебо. Отвореното продължение на това изпитване не показва по-нататъшно намаляване на концентрациите на свободния и общ тестостерон за период от три години при пациенти, лекувани с Mimpara. Клиничната значимост на намаляването на серумния тестостерон е неясна.

Чернодробна недостатъчност

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

Взаимодействия

Трябва да се внимава, когато Parareg се прилага едновременно със силни инхибитори или индуктори на CYP3A4 и/или CYP1A2. Може да се наложи адаптиране дозата на Parareg (вж. точка 4.5).

Трябва да се внимава, когато Parareg се прилага с индивидуално титриращи се лекарства с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно чрез CYP2D6. Може да се наложи адаптиране на дозата на съпътстващата терапия.

Плазмените нива на синакалцет могат да бъдат намалени при пушачи, поради индукцията на CYP1A2 медириания метаболизъм. Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентите започнат или спрат тютюнопушенето по време на лечение със синакалцет (вж. точка 4.5).

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 двукратно прилагане на 200 mg кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, причинява приблизително 2-кратно повишаване на нивата на синакалцет. Може да се наложи адаптиране на дозата на Parareg, ако пациентите получаващи Parareg започнат или спрат терапия със силни инхибитори (напр. кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктори (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 изследван. Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентът започне или спре пушенето или когато се започне или спре терапия със силни инхибитори на CYP1A2.

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

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

Пантопрозол: Едновременното прилагане на пантопрозол (80 mg еднократно дневно) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Ефект на синакалцет върху други лекарства

Лекарствени продукти метаболизирани чрез ензима P450 2D6 (CYP2D6): Синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6. Може да се изисква адаптиране на дозата на съпътстващи продукти, когато Parareg се прилага с индивидуално титрирани вещества, с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно чрез CYP2D6 (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол прилагани при сърдечна недостатъчност, дезипрамин, нортриптилин, клопирамид) (вж. точка 4.4).

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

Варфарин: Многократните 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 на пациентите показва, че синакалцет не е индуктор на CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 при хора.

Мидазолам: Едновременното прилагане 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 групи лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 и CYP3A5, като определени имуносупресори, включително циклоспорин и такролимус.

4.6 Бременност и кърмене

Няма клинични данни за употребата на синакалцет при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. Не са наблюдавани ембрионална/фетална токсичност по време на изпитвания 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).

Parareg трябва да се употребява по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Не е известно дали синакалцет се излъчва с човешката кърма. Синакалцет се излъчва с кърмата при плъхове в период на лактация във високо съотношение кърма към плазма. След внимателна полза/риск оценка, трябва да се вземе решение относно прекъсване на кърменето или на лечението с Parareg.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Вторичен хиперпаратироидизъм

Представените данни от контролирани изпитвания включват 656 пациенти, които получават Parareg и 470 пациенти, които получават плацебо за период до 6 месеца. Най-честите нежелани лекарствени реакции са гадене и повръщане, появяващи се в 31% при пациентите на Parareg, 19% при пациентите на плацебо и респективно 27% при пациентите на Parareg, 19% при пациентите на плацебо. Гаденето и повръщането са леки до средно тежки, с преходен характер при повечето от пациентите. Прекъсване на терапията, като резултат от нежелани лекарствени реакции, е била главно поради гадене (1% плацебо; 5% синакалцет) и повръщане (< 1% плацебо; 4% синакалцет).

Нежелани реакции, дефинирани като нежелани събития, считани най-малко като възможно обясними чрез терапията със синакалцет въз основа на доказателствата за причинно-следствена оценка и докладвани по-често спрямо плацебо в двойно-слепи клинични изпитвания са изредени по-долу в установения ред: много чести (> 1/10); чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1 000, < 1/100); редки (> 1/10 000, < 1/1 000); много редки (< 1/10 000).

Нарушения на имунната система

Нечести: реакции на свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, парестезии

Нечести: гърчове

Стомашино-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане

Нечести: диспепсия, диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения

Изследвания

Чести: хипокалциемия (вж. точка 4.4), намалени нива на тестостерон (вж. точка 4.4)

Паратироиден карцином и първичен хиперпаратироидизъм

Профилът на безопасност на Parageg при тези популации пациенти е съвместим с този, наблюдаван при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Най-честите НЛР при тези популации пациенти са били гадене и повръщане.

Постмаркетингов опит

При постмаркетинговото наблюдение за безопасност са съобщени отделни случаи на идиосинкразия - хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти с нарушена сърдечна функция, които са лекувани със синакалцет.

4.9 Предозиране

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

Предозирането на Parageg 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 белтъци, хемодиализата не е ефективна терапия за лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаратироиден агент, АТС код: N05BX01

Механизъм на действие

Калций сетивният рецептор по повърхността на главните клетки на паращитовидната жлеза е основен регулатор на секрецията на ПТХ (PTH). Синакалцет е калций-миметичен агент, който директно намалява нивата на ПТХ чрез увеличаване чувствителността на калций сетивния

рецептор към извънклетъчния калций. Намаляването на ПТХ се свързва с едновременното намаляване на серумните нива на калций.

Намаляване нивата на ПТХ корелира с концентрациите на синакалцет. Скоро след приема на дозата, ПТХ започва да намалява с най-ниски нива приблизително 2-6 часа след дозата, съответстващо на C_{max} на синакалцет. След това, когато нивата на синакалцет започват да намаляват, нивата на ПТХ се увеличават до 12 часа след дозата и след това потискането на ПТХ остава почти постоянна до края на еднодневния интервал на дозиране. Нивата на Parareg в клинични изпитвания са били измервани в края на дозовия интервал.

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

Вторичен хиперпаратироидизъм

Проведени са три, шестмесечни двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) на диализа ($n=1136$) с неконтролиран вторичен хиперпаратироидизъм (HPT). Демографските и изходните характеристики са били представителни за популацията пациенти на диализа с вторичен HPT. Средните изходни iPTH концентрации в трите изпитвания са били 733 и 688 pg/ml (77,8 и 72,4 pmol/l) за синакалцет и плацебо групите респективно. 66% от пациентите са получавали витамин Д стероли при включване в изпитването и > 90% са получавали фосфат-свързващи вещества. Значимо намаляване на iPTH, серумните калциево-фосфорни продукти ($Ca \times P$), калция и фосфора са установени при пациентите лекувани със синакалцет, сравнени с лекуваните с плацебо пациенти, получаващи стандартни грижи и резултатите са съвместими в трите изпитвания. Във всяко от изпитванията, първичната крайна точка (дял на пациентите с $iPTH \leq 250$ pg/ml (26,5 pmol/l)) е била постигната при 41%, 46%, 35% от пациентите получаващи синакалцет, сравнени 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 е бил съвместим с целия спектър от изходни iPTH нива. Средното намаляване на серумния $Ca \times P$, калций и фосфор са били 14%, 7% и 8% респективно.

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

Намаляването на ПТХ се свързва с незначително намаляване на маркерите на костния метаболизъм (специфична костна алкална фосфатаза, N-телопептид, костен обмен, костна фиброза). При последващ анализ на данни от 6 до 12 месечни клинични изпитвания, оценката по Kaplan-Meier за костна фрактура и паратироидектомия е била по-ниска при групата на синакалцет, сравнена с контролната група.

Изследователски проучвания при пациенти с ХБН и вторичен ХПТ, които не са на диализа показват, че синакалцет намалява нивата на ПТХ в същата степен, както и при пациенти на диализа в краен стадий на бъбречна недостатъчност с вторичен хиперпаратироидизъм. Въпреки това ефикасността, безопасността, оптималните дози и лечебните цели не са установени при терапията на пациенти с преддиализна бъбречна недостатъчност. Тези изпитвания показват, че пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет са изложени на повишен риск от хипокалциемия, сравнени с пациенти в краен стадий на 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.

Паратироиден карцином и първичен хиперпаратироидизъм

В ключово изпитване с 46 пациенти (29 с паратироиден карцином и 17 с първичен ХПТ (който не може да се коригира чрез паратироидектомия или последната е противопоказана) са

получавали синакалцет до 3 години (средно 328 дни за пациенти с паратироиден карцином и средно 347 дни за първичен ХПТ). Синакалцет е прилаган в дози вариращи от 30 mg два пъти дневно до 90 mg четири пъти дневно. Първичната крайна точка на изпитването е намаляване на серумния калций до ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). При пациенти с паратироиден 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 паратироиден карцином и 15 от 17 пациенти (88 %) с първичен ХПТ постига намаляване на серумния калций от ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Фармакокинетични свойства

След пероралното приложение на Parageg, максимална плазмена концентрация на синакалцет се достига след 2 до 6 часа.

Въз основа на сравнение между изпитанията е установено, че абсолютната бионаличност на синакалцет, приет от участниците на гладно е около 20-25%. Прилагането на Parageg с храна води до увеличаване на бионаличността с приблизително 50-80%. Повишените на плазмените концентрации на синакалцет са сходни, независимо от съдържанието на мазнини в храната.

След абсорбция концентрациите на синакалцет намаляват по бифазен модел с начално време на полуелиминиране приблизително 6 часа и крайно време на полуелиминиране 30-40 часа. Стационарно състояние се достига за 7 дни, с минимална кумулация. AUC и C_{max} на синакалцет се повишават приблизително линейно над дозовата граница от 30 до 180 mg еднократно дневно. При дози над 200 mg, вероятно поради лоша разтворимост, абсорбцията се насища. Фармакокинетиката на синакалцет не се променя с времето. Обемът на разпределение е висок (приблизително 1 000 литра), показвайки екстензивна дистрибуция. Синакалцет е приблизително 97% свързан с плазмените протеини и се разпределя минимално в червените кръвни клетки.

Синакалцет се метаболизира чрез много ензими, предимно CYP3A4 и CYP1A2 (участието на CYP1A2 не е било определяно клинично). Главните 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 в достигнати клинично концентрации, включително CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, нито индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

След прилагането на радиоактивно-маркирана 75 mg доза на здрави доброволци, синакалцет бързо и екстензивно е бил метаболизиран чрез окисление, последвано от конюгация. Бъбречната екскреция на метаболитите е бил основния път за елиминиране на радиоактивните маркери. Приблизително 80% от дозата е била установена в урината и 15% във фецеса.

Напрежение възраст: Няма клинично значими разлики по отношение фармакокинетиката на синакалцет.

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетичният профил на синакалцет при пациенти с лека, средна и тежка бъбречна недостатъчност и при онези на хемодиализа или перитонеална диализа е сравнима с тази при здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност: Леко чернодробно увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на синакалцет. Сравнено с хора с нормална чернодробна функция, средното AUC на синакалцет е приблизително 2 пъти по-високо при хора със средна степен на увреждане и приблизително 4 пъти по-високо при пациенти с тежко увреждане. Средното време на полуелиминиране на синакалцет е удължено с 33% и 70% респективно при пациенти със средно и тежко увреждане. Свързването на синакалцет с протеините не се повлиява от увредената чернодробна функция. Не се налага допълнително адаптиране на дозата, тъй като

дозата се титрира за всеки пациент на базата на параметрите за безопасност и ефикасност. (вж. точка 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 адаптиране на дозата на базата на пола.

Деца и юноши: Фармакокинетиката на синакалцет не е била изследвана при пациенти < 18 годишна възраст.

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 да се наложи адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Синакалцет не е тератогенен при зайци, когато се дава в доза 0,4 пъти над дозата при хора при вторичен ХПТ (180 mg дневно), на базата на AUC. Нетератогенната доза при плъхове е била 4,4 пъти над максималната доза за вторичен ХПТ на базата на AUC. Няма ефект върху фертилността при представители на мъжки и женски пол при излагане на дози, надвишаващи до 4 пъти доза 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 у плъхове при дози в случаи на тежка хипокалциемия у майката. Показано е, че при зайци синакалцет преминава плацентарната бариера.

Синакалцет не показва генотоксичен и карциногенен потенциал. Границите на безопасност от токсикологичните изпитвания са малки поради дозо-лимитиращата хипокалциемия, наблюдавана при животински модели. При токсикологични изпитвания с многократно приложение у гризачи и при изпитвания за карциногенност са наблюдавани катаракта и помътняване на лещата, но не са наблюдавани при кучета или маймуни или в клинични изпитвания, където е мониторирано формирането на катаракта. Известно е, че катаракта се появява при гризачи като резултат от хипокалциемията.

В *in vitro* изпитвания е било установено, че IC₅₀ нивата за транспортера на серотонин и K_{ATP} каналите са били респективно 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
Повидон
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката

Карнаубски восък

Опадрай II зелен:

(Лактоза монохидрат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), глицеролов триацетат, FD&C синьо(E132), железен оксид жълт (E172)

Опадрай бистър:

(Хипромелоза, макрогол)

Опакод черен, печатно мастило:

(Шеллак гланц (шеллак), железен оксид черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери: 4 години.

Опаковка за таблетки: 4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Aslar/ PVC/PVAc/алуминиев блистер, съдържащ 14 таблетки. Опаковки от 1 блистер (14 таблетки), 2 блистера (28 таблетки), 6 блистера (84 таблетки) в картонена кутия.

Бутилка от полиетилен с висока плътност със защитена от деца полипропиленова капачка с монтиран сушител и полиестерна спирала, с индукционно запечатване, в картонена кутия. Всяка кутия съдържа 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/293/001-003

EU/1/04/293/004

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

22 Октомври 2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 60 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

60 mg: Светлозелена, овална, филмирана таблетка, маркирана от едната страна „AMGEN” от другата „60”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на вторичен хиперпаратироидизъм (ХИПТ) при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) с поддържаща диализна терапия.

Когато е уместно, Parareg може да се използва като част от терапевтичния режим, включващ фосфат свързващи вещества и/или витамин D стероли (вж. точка 5.1).

Намаляване на хиперкалциемията при пациенти с:

- паратироиден карцином
- първичен ХИПТ, при който паратироидектомия би била показана на базата на серумните нива на калций (както е определено в съответните указания за лечение), но при които паратироидектомията не е възможна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение. Препоръчва се Parareg 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.

Чернодробно увреждане

Не се налагат промени в началната доза. Parareg трябва да се прилага с внимание при пациенти със средно до тежко чернодробно увреждане и лечението трябва да се наблюдава отблизо по време на титриране на дозата и продължителна терапия (вж. точки 4.4 и 5.2).

Вторичен хиперпаратироидизъм

Възрастни и хора в напреднала възраст (> 65 години)

Препоръчваната начална доза за възрастни е 30 mg еднократно дневно. Parareg трябва да се титрира всеки 2 до 4 седмици до максимална доза 180 mg еднократно дневно, за да се постигне целта: паратироидният хормон (ПТХ) при пациенти на диализа да бъде между 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) при интактен ПТХ анализ (iPTH). Нивата на ПТХ трябва да се определят най-

малко 12 часа след приемане на дозата Parareg. Трябва да се прави справка със съвременните терапевтични ръководства.

ПТХ трябва да се измерва 1 до 4 седмици след започване или адаптиране дозата на Parareg. ПТХ трябва да се следи приблизително всеки 1-3 месец по време на поддържащия период. За измерване нивата на ПТХ може да се използва или интактния ПТХ (iPTH) или биоинтактния ПТХ (biPTH); лечението с Parareg не повлиява връзката между iPTH и biPTH.

Информация за фармакокинетичния/фармакодинамичния (ФК/ФД) профил на синакалцет е дадена в точка 5.1.

По време на титрирането на дозата е необходимо серумните нива на калция да бъдат следени често, през 1 седмица от началото или от адаптирането на дозата на Parareg. Когато се установи поддържащата доза е необходимо приблизително ежемесечно измерване на серумния калций. Ако серумните калциеви нива намалее под нормалните граници, трябва да се предприемат подходящите стъпки (вж. точка 4.4). Съпътстващата терапия, включваща фосфат свързващи вещества и/или витамин Д стероли, е необходимо да бъде подходящо адаптирана.

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността не са установени при пациенти под 18 годишна възраст.

Паратирииден карцином

Възрастни и хора в напреднала възраст (>65 години)

За възрастни препоръчваната начална доза на Parareg е 30 mg двукратно дневно. Дозата на Parareg трябва да се титрира всеки 2 до 4 седмици през последваща доза от 30 mg двукратно дневно, 60 mg двукратно дневно, 90 mg двукратно дневно и 90 mg три или четири пъти дневно, когато е необходимо да се намалят серумните калциеви концентрации до или под горните граници на нормата. Максималната доза използвана в клинични изпитвания е 90 mg четири пъти дневно.

Серумният калций трябва да бъде измерван през 1 седмица след началото или след адаптиране на дозата на Parareg. След като бъдат установени поддържащите дозови нива, серумният калций трябва да бъде измерван всеки 2 до 3 месеца. След титриране до максималната доза на Parareg, 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 Parareg (вж. точка 5.1).

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността не са установени при пациенти под 18 годишна възраст.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гърчове

В три клинични изпитвания при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, 5% от пациентите на Parareg и плацебо групата съобщават анамнестично за гърчови разстройства в началото. В тези изпитвания, гърчове са наблюдавани в 1,4% от пациентите лекувани с Parareg и 0,4% от пациентите лекувани с плацебо. Макар, че определящият принцип

за докладваната разлика в честотата на гърчовете е неясна, гърчовият праг се намалява при значимо намаляване на серумните калциеви нива.

Хипотония и влошаване на сърдечната недостатъчност

По време на постмаркетинговото наблюдение за безопасност, при пациенти с нарушена сърдечна функция са съобщени отделни случаи на идиосинкразия - хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност, при които причинно-следствената връзка със синакалцет не може да бъде напълно изключена и вероятно се предизвиква от намаляване на серумните нива на калций. Данни от клинично изпитване са показали, 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.

Серумен калций

Лечение с Paragreg не трябва да се започва при пациенти със серумен калций (коригиран по отношение на албумина) под долната граница на нормалните стойности. Тъй като синакалцет намалява серумния калций, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за появата на хипокалциемия (вж. точка 4.2). При пациенти, с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, на които е прилаган Paragreg, серумните нива на калция в 4% са под 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). При наличие на хипокалциемия, за да се повиши серумния калций, може да се използват калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, витамин Д стероли и/или адаптиране на калциевите концентрации в диализния разтвор. Ако хипокалциемията се задържа, дозата се намалява или се прекратява прилагането на Paragreg. Възможните изяви на хипокалциемия може да включват парестезия, миалгия, крампи, тетания и конвулсии.

Синакалцет не е показан при пациенти с ХБН, които не са на диализа. Изследователски проучвания са показвали, че пациенти с ХБН, които не са на диализа, лекувани със синакалцет са изложени на повишен риск от хипокалциемия (серумни нива на калций < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) сравнени с пациенти с ХБН на диализа, лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниските изходни калциеви нива и/или на наличието на остатъчна бъбречна функция.

Общо

Костни заболявания, свързани с адинамия могат да се изявят, ако нивата на ПТХ са хронично намалени приблизително 1,5 пъти под горната граница при iPTH анализ. Ако при пациенти лекувани с Paragreg нивата на ПТХ намалее под препоръчаните целеви граници, дозата на Paragreg и/или на витамин Д стероли трябва да бъде намалена или терапията да бъде прекъсната.

Нива на тестостерон

Нивата на тестостерон са често под нормалната граница при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност. В клинично изпитване с пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD), които са на диализа, свободните нива на тестостерон намаляват след 6 месеца средно с 31,3% при пациенти, лекувани с Paragreg и с 16,3% при пациентите, лекувани с плацебо. Отвореното продължение на това изпитване не показва по-нататъшно намаляване на концентрациите на свободния и общ тестостерон за период от три години при пациенти, лекувани с Paragreg. Клиничната значимост на намаляването на серумния тестостерон е неясна.

Чернодробна недостатъчност

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

Взаимодействия

Трябва да се внимава, когато Paragreg се прилага едновременно със силни инхибитори или индуктори на CYP3A4 и/или CYP1A2. Може да се наложи адаптиране дозата на Paragreg (вж. точка 4.5).

Трябва да се внимава, когато Paragreg се прилага с индивидуално титриращи се лекарства с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно чрез CYP2D6. Може да се наложи адаптиране на дозата на съпътстващата терапия.

Плазмените нива на синакалцет могат да бъдат намалени при пушачи, поради индукцията на CYP1A2 медириания метаболизъм. Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентите започнат или спрат тютюнопушенето по време на лечение със синакалцет (вж. точка 4.5).

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 двукратно прилагане на 200 mg кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, причинява приблизително 2-кратно повишаване на нивата на синакалцет. Може да се наложи адаптиране на дозата на Paragreg, ако пациентите получаващи Paragreg започнат или спрат терапия със силни инхибитори (напр. кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктори (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 изследван. Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентът започне или спре пушенето или когато се започне или спре терапия със силни инхибитори на CYP1A2.

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

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

Пантопрозол: Едновременното прилагане на пантопрозол (80 mg еднократно дневно) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Ефект на синакалцет върху други лекарства

Лекарствени продукти метаболизирани чрез ензима P450 2D6 (CYP2D6): Синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6. Може да се изисква адаптиране на дозата на съпътстващи продукти, когато Paragreg се прилага с индивидуално титрирани вещества, с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно чрез CYP2D6 (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол прилагани при сърдечна недостатъчност, дезипрамин, нортриптилин, клопирамид) (вж. точка 4.4).

Дезипрамин: Едновременното прилагане на 90 mg синакалцет еднократно дневно с 50 mg дезипрамин, трицикличен антидепресант, метаболизиращ се основно чрез CYP2D6, значително покачва експозицията на дезипрамин 3,6-кратно (90% CI 3,0, 4,4) при CYP2D6 екстензивни метаболизатори.

Варфарин: Многократните 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 на пациентите показва, че синакалцет не е индуктор на CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 при хора.

Мидазолам: Едновременното прилагане 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 групи лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 и CYP3A5, като определени имуносупресори, включително циклоспорин и такролимус.

4.6 Бременност и кърмене

Няма клинични данни за употребата на синакалцет при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. Не са наблюдавани ембрионална/фетална токсичност по време на изпитвания 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).

Parareg трябва да се употребява по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Не е известно дали синакалцет се излъчва с човешката кърма. Синакалцет се излъчва с кърмата при плъхове в период на лактация във високо съотношение кърма към плазма. След внимателна полза/риск оценка, трябва да се вземе решение относно прекъсване на кърменето или на лечението с Parareg.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.9 Нежелани лекарствени реакции

Вторичен хиперпаратироидизъм

Представените данни от контролирани изпитвания включват 656 пациенти, които получават Parareg и 470 пациенти, които получават плацебо за период до 6 месеца. Най-честите нежелани лекарствени реакции са гадене и повръщане, появяващи се в 31% при пациентите на Parareg, 19% при пациентите на плацебо и респективно 27% при пациентите на Parareg, 19% при пациентите на плацебо. Гаденето и повръщането са леки до средно тежки, с преходен характер при повечето от пациентите. Прекъсване на терапията, като резултат от нежелани лекарствени реакции, е била главно поради гадене (1% плацебо; 5% синакалцет) и повръщане (< 1% плацебо; 4% синакалцет).

Нежелани реакции, дефинирани като нежелани събития, считани най-малко като възможно обясними чрез терапията със синакалцет въз основа на доказателствата за причинно-следствена оценка и докладвани по-често спрямо плацебо в двойно-слепи клинични изпитвания са изредени по-долу в установения ред: много чести (> 1/10); чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1 000, < 1/100); редки (> 1/10 000, < 1/1 000); много редки (< 1/10 000).

Нарушения на имунната система

Нечести: реакции на свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, парестезии

Нечести: гърчове

Стомашино-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане

Нечести: диспепсия, диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения

Изследвания

Чести: хипокалциемия (вж. точка 4.4), намалени нива на тестостерон (вж. точка 4.4)

Паратироиден карцином и първичен хиперпаратироидизъм

Профилът на безопасност на Parageg при тези популации пациенти е съвместим с този, наблюдаван при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Най-честите НЛР при тези популации пациенти са били гадене и повръщане.

Постмаркетингов опит

При постмаркетинговото наблюдение за безопасност са съобщени отделни случаи на идиосинкразия - хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти с нарушена сърдечна функция, които са лекувани със синакалцет.

4.9 Предозиране

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

Предозирането на Parageg 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 белтъци, хемодиализата не е ефективна терапия за лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаратироиден агент, АТС код: H05BX01

Механизъм на действие

Калций сетивният рецептор по повърхността на главните клетки на паращитовидната жлеза е основен регулатор на секрецията на ПТХ (PTH). Синакалцет е калций-миметичен агент, който директно намалява нивата на ПТХ чрез увеличаване чувствителността на калций сетивния

рецептор към извънклетъчния калций. Намаляването на ПТХ се свързва с едновременното намаляване на серумните нива на калций.

Намаляване нивата на ПТХ корелира с концентрациите на синакалцет. Скоро след приема на дозата, ПТХ започва да намалява с най-ниски нива приблизително 2-6 часа след дозата, съответстващо на C_{max} на синакалцет. След това, когато нивата на синакалцет започват да намаляват, нивата на ПТХ се увеличават до 12 часа след дозата и след това потискането на ПТХ остава почти постоянно до края на еднодневния интервал на дозиране. Нивата на Parareg в клинични изпитвания са били измервани в края на дозовия интервал.

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

Вторичен хиперпаратироидизъм

Проведени са три, шестмесечни двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) на диализа ($n=1136$) с неконтролиран вторичен хиперпаратироидизъм (HPT). Демографските и изходните характеристики са били представителни за популацията пациенти на диализа с вторичен HPT. Средните изходни iPTH концентрации в трите изпитвания са били 733 и 688 pg/ml (77,8 и 72,4 pmol/l) за синакалцет и плацебо групите респективно. 66% от пациентите са получавали витамин Д стероли при включване в изпитването и > 90% са получавали фосфат-свързващи вещества. Значимо намаляване на iPTH, серумните калциево-фосфорни продукти ($Ca \times P$), калция и фосфора са установени при пациентите лекувани със синакалцет, сравнени с лекуваните с плацебо пациенти, получаващи стандартни грижи и резултатите са съвместими в трите изпитвания. Във всяко от изпитванията, първичната крайна точка (дял на пациентите с $iPTH \leq 250$ pg/ml (26,5 pmol/l)) е била постигната при 41%, 46%, 35% от пациентите получаващи синакалцет, сравнени 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 е бил съвместим с целия спектър от изходни iPTH нива. Средното намаляване на серумния $Ca \times P$, калций и фосфор са били 14%, 7% и 8% респективно.

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

Намаляването на ПТХ се свързва с незначително намаляване на маркерите на костния метаболизъм (специфична костна алкална фосфатаза, N-телопептид, костен обмен, костна фиброза). При последващ анализ на данни от 6 до 12 месечни клинични изпитвания, оценката по Kaplan-Meier за костна фрактура и паратироидектомия е била по-ниска при групата на синакалцет, сравнена с контролната група.

Изследователски проучвания при пациенти с ХБН и вторичен ХПТ, които не са на диализа показват, че синакалцет намалява нивата на ПТХ в същата степен, както и при пациенти на диализа в краен стадий на бъбречна недостатъчност с вторичен хиперпаратироидизъм. Въпреки това ефикасността, безопасността, оптималните дози и лечебните цели не са установени при терапията на пациенти с преддиализна бъбречна недостатъчност. Тези изпитвания показват, че пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет са изложени на повишен риск от хипокалциемия, сравнени с пациенти в краен стадий на 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.

Паратироиден карцином и първичен хиперпаратироидизъм

В ключово изпитване с 46 пациенти (29 с паратироиден карцином и 17 с първичен ХПТ (който не може да се коригира чрез паратироидектомия или последната е противопоказана) са

получавали синакалцет до 3 години (средно 328 дни за пациенти с паратироиден карцином и средно 347 дни за първичен ХПТ). Синакалцет е прилаган в дози вариращи от 30 mg два пъти дневно до 90 mg четири пъти дневно. Първичната крайна точка на изпитването е намаляване на серумния калций до ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). При пациенти с паратироиден 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 паратироиден карцином и 15 от 17 пациенти (88 %) с първичен ХПТ постига намаляване на серумния калций от ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Фармакокинетични свойства

След пероралното приложение на Parageg, максимална плазмена концентрация на синакалцет се достига след 2 до 6 часа.

Въз основа на сравнение между изпитанията е установено, че абсолютната бионаличност на синакалцет, приет от участниците на гладно е около 20-25%. Прилагането на Parageg 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.

След абсорбция концентрациите на синакалцет намаляват по бифазен модел с начално време на полуелиминиране приблизително 6 часа и крайно време на полуелиминиране 30-40 часа. Стационарно състояние се достига за 7 дни, с минимална кумулация. AUC и C_{max} на синакалцет се повишават приблизително линейно над дозовата граница от 30 до 180 mg еднократно дневно. При дози над 200 mg, вероятно поради лоша разтворимост, абсорбцията се насища. Фармакокинетиката на синакалцет не се променя с времето. Обемът на разпределение е висок (приблизително 1 000 литра), показвайки екстензивна дистрибуция. Синакалцет е приблизително 97% свързан с плазмените протеини и се разпределя минимално в червените кръвни клетки.

Синакалцет се метаболизира чрез много ензими, предимно CYP3A4 и CYP1A2 (участието на CYP1A2 не е било определяно клинично). Главните 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 в достигнати клинично концентрации, включително CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, нито индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

След прилагането на радиоактивно-маркирана 75 mg доза на здрави доброволци, синакалцет бързо и екстензивно е бил метаболизиран чрез окисление, последвано от конюгация. Бъбречната екскреция на метаболитите е бил основния път за елиминиране на радиоактивните маркери. Приблизително 80% от дозата е била установена в урината и 15% във фецеса.

Напрежение възраст: Няма клинично значими разлики по отношение фармакокинетиката на синакалцет.

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетичният профил на синакалцет при пациенти с лека, средна и тежка бъбречна недостатъчност и при онези на хемодиализа или перитонеална диализа е сравнима с тази при здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност: Леко чернодробно увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на синакалцет. Сравнено с хора с нормална чернодробна функция, средното AUC на синакалцет е приблизително 2 пъти по-високо при хора със средна степен на увреждане и приблизително 4 пъти по-високо при пациенти с тежко увреждане. Средното време на полуелиминиране на синакалцет е удължено с 33% и 70% респективно при пациенти със средно и тежко увреждане. Свързването на синакалцет с протеините не се повлиява от увредената чернодробна функция. Не се налага допълнително адаптиране на дозата, тъй като

дозата се титрира за всеки пациент на базата на параметрите за безопасност и ефикасност. (вж. точка 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 адаптиране на дозата на базата на пола.

Деца и юноши: Фармакокинетиката на синакалцет не е била изследвана при пациенти < 18 годишна възраст.

Тютюнопушачи: Клирънсът на синакалцет е по-висок при пушачи, отколкото при непушачи, вероятно поради индукция на CYP1A2 метаболитизъм. Ако пациентът спре или започне тютюнопушаче, плазмените нива на синакалцет може да се променят и да се наложи адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Синакалцет не е тератогенен при зайци, когато се дава в доза 0,4 пъти над дозата при хора при вторичен ХПТ (180 mg дневно), на базата на AUC. Нетератогенната доза при плъхове е била 4,4 пъти над максималната доза за вторичен ХПТ на базата на AUC. Няма ефект върху фертилността при представители на мъжки и женски пол при излагане на дози, надвишаващи до 4 пъти доза 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 у плъхове при дози в случаи на тежка хипокалциемия у майката. Показано е, че при зайци синакалцет преминава плацентарната бариера.

Синакалцет не показва генотоксичен и карциногенен потенциал. Границите на безопасност от токсикологичните изпитвания са малки поради дозо-лимитиращата хипокалциемия, наблюдавана при животински модели. При токсикологични изпитвания с многократно приложение у гризачи и при изпитвания за карциногенност са наблюдавани катаракта и помътняване на лещата, но не са наблюдавани при кучета или маймуни или в клинични изпитвания, където е мониторирано формирането на катаракта. Известно е, че катаракта се появява при гризачи като резултат от хипокалциемията.

В *in vitro* изпитвания е било установено, че IC₅₀ нивата за транспортера на серотонин и K_{ATP} каналите са били респективно 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
Повидон
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката

Карнаубски восък

Опадрай II зелен:

(Лактоза монохидрат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), глицеролов триацетат, FD&C синьо(E132), железен оксид жълт (E172)

Опадрай бистър:

(Хипромелоза, макрогол)

Опакод черен, печатно мастило:

(Шеллак гланц (шеллак), железен оксид черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери: 4 години.

Опаковка за таблетки: 4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.6 Данни за опаковката

Aslar/ PVC/PVAc/алуминиев блистер, съдържащ 14 таблетки. Опаковки от 1 блистер (14 таблетки), 2 блистера (28 таблетки), 6 блистера (84 таблетки) в картонена кутия.

Бутилка от полиетилен с висока плътност със защитена от деца полипропиленова капачка с монтиран сушител и полиестерна спирала, с индукционно запечатване, в картонена кутия. Всяка кутия съдържа 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotech S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/293/005-007

EU/1/04/293/008

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

22 Октомври 2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 90 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

90 mg: Светлозелена, овална, филмирана таблетка, маркирана от едната страна „AMGEN” от другата „90”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на вторичен хиперпаратироидизъм (ХИПТ) при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) с поддържаща диализна терапия.

Когато е уместно, Parareg може да се използва като част от терапевтичния режим, включващ фосфат свързващи вещества и/или витамин D стероли (вж. точка 5.1).

Намаляване на хиперкалциемията при пациенти с:

- паратироиден карцином
- първичен ХИПТ, при който паратироидектомия би била показана на базата на серумните нива на калций (както е определено в съответните указания за лечение), но при които паратироидектомията не е възможна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение. Препоръчва се Parareg 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.

Чернодробно увреждане

Не се налагат промени в началната доза. Parareg трябва да се прилага с внимание при пациенти със средно до тежко чернодробно увреждане и лечението трябва да се наблюдава отблизо по време на титриране на дозата и продължителна терапия (вж. точки 4.4 и 5.2).

Вторичен хиперпаратироидизъм

Възрастни и хора в напреднала възраст (> 65 години)

Препоръчваната начална доза за възрастни е 30 mg еднократно дневно. Parareg трябва да се титрира всеки 2 до 4 седмици до максимална доза 180 mg еднократно дневно, за да се постигне целта: паратироидният хормон (ПТХ) при пациенти на диализа да бъде между 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) при интактен ПТХ анализ (iPTH). Нивата на ПТХ трябва да се определят най-

малко 12 часа след приемане на дозата Parareg. Трябва да се прави справка със съвременните терапевтични ръководства.

ПТХ трябва да се измерва 1 до 4 седмици след започване или адаптиране дозата на Parareg. ПТХ трябва да се следи приблизително всеки 1-3 месец по време на поддържащия период. За измерване нивата на ПТХ може да се използва или интактния ПТХ (iPTH) или биоинтактния ПТХ (biPTH); лечението с Parareg не повлиява връзката между iPTH и biPTH.

Информация за фармакокинетичния/фармакодинамичния (ФК/ФД) профил на синакалцет е дадена в точка 5.1.

По време на титрирането на дозата е необходимо серумните нива на калция да бъдат следени често, през 1 седмица от началото или от адаптирането на дозата на Parareg. Когато се установи поддържащата доза е необходимо приблизително ежемесечно измерване на серумния калций. Ако серумните калциеви нива намалее под нормалните граници, трябва да се предприемат подходящите стъпки (вж. точка 4.4). Съпътстващата терапия, включваща фосфат свързващи вещества и/или витамин Д стероли, е необходимо да бъде подходящо адаптирана.

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността не са установени при пациенти под 18 годишна възраст.

Паратирииден карцином

Възрастни и хора в напреднала възраст (>65 години)

За възрастни препоръчваната начална доза на Parareg е 30 mg двукратно дневно. Дозата на Parareg трябва да се титрира всеки 2 до 4 седмици през последваща доза от 30 mg двукратно дневно, 60 mg двукратно дневно, 90 mg двукратно дневно и 90 mg три или четири пъти дневно, когато е необходимо да се намалят серумните калциеви концентрации до или под горните граници на нормата. Максималната доза използвана в клинични изпитвания е 90 mg четири пъти дневно.

Серумният калций трябва да бъде измерван през 1 седмица след началото или след адаптиране на дозата на Parareg. След като бъдат установени поддържащите дозови нива, серумният калций трябва да бъде измерван всеки 2 до 3 месеца. След титриране до максималната доза на Parareg, 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 Parareg (вж. точка 5.1).

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността не са установени при пациенти под 18 годишна възраст.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гърчове

В три клинични изпитвания при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, 5% от пациентите на Parareg и плацебо групата съобщават анамнестично за гърчови разстройства в началото. В тези изпитвания, гърчове са наблюдавани в 1,4% от пациентите лекувани с Parareg и 0,4% от пациентите лекувани с плацебо. Макар, че определящият принцип

за докладваната разлика в честотата на гърчовете е неясна, гърчовият праг се намалява при значимо намаляване на серумните калциеви нива.

Хипотония и влошаване на сърдечната недостатъчност

По време на постмаркетинговото наблюдение за безопасност, при пациенти с нарушена сърдечна функция са съобщени отделни случаи на идиосинкразия - хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност, при които причинно-следствената връзка със синакалцет не може да бъде напълно изключена и вероятно се предизвиква от намаляване на серумните нива на калций. Данни от клинично изпитване са показали, 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.

Серумен калций

Лечение с Paragreg не трябва да се започва при пациенти със серумен калций (коригиран по отношение на албумина) под долната граница на нормалните стойности. Тъй като синакалцет намалява серумния калций, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за появата на хипокалциемия (вж. точка 4.2). При пациенти, с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) на диализа, на които е прилаган Paragreg, серумните нива на калция в 4% са по-малко от 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). При наличие на хипокалциемия, за да се повиши серумния калций, може да се използват калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, витамин Д стероли и/или адаптиране на калциевите концентрации в диализния разтвор. Ако хипокалциемията се задържа, дозата се намалява или се прекратява прилагането на Paragreg. Възможните изяви на хипокалциемия може да включват парестезия, миалгия, крампи, тетания и конвулсии.

Синакалцет не е показан при пациенти с ХБН, които не са на диализа. Изследователски проучвания са показвали, че пациенти с ХБН, които не са на диализа, лекувани със синакалцет са изложени на повишен риск от хипокалциемия (серумни нива на калций < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) сравнени с пациенти с ХБН на диализа, лекувани със синакалцет, което може да се дължи на по-ниските изходни калциеви нива и/или на наличието на остатъчна бъбречна функция.

Общо

Костни заболявания, свързани с адинамия могат да се изявят, ако нивата на ПТХ са хронично намалени приблизително 1,5 пъти под горната граница при iPTH анализ. Ако при пациенти лекувани с Paragreg нивата на ПТХ намалее под препоръчаните целеви граници, дозата на Paragreg и/или на витамин Д стероли трябва да бъде намалена или терапията да бъде прекъсната.

Нива на тестостерон

Нивата на тестостерон са често под нормалната граница при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност. В клинично изпитване с пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD), които са на диализа, свободните нива на тестостерон намаляват след 6 месеца средно с 31,3% при пациенти, лекувани с Paragreg и с 16,3% при пациентите, лекувани с плацебо. Отвореното продължение на това изпитване не показва по-нататъшно намаляване на концентрациите на свободния и общ тестостерон за период от три години при пациенти, лекувани с Paragreg. Клиничната значимост на намаляването на серумния тестостерон е неясна.

Чернодробна недостатъчност

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

Взаимодействия

Трябва да се внимава, когато Paragreg се прилага едновременно със силни инхибитори или индуктори на CYP3A4 и/или CYP1A2. Може да се наложи адаптиране дозата на Paragreg (вж. точка 4.5).

Трябва да се внимава, когато Paragreg се прилага с индивидуално титриращи се лекарства с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно чрез CYP2D6. Може да се наложи адаптиране на дозата на съпътстващата терапия.

Плазмените нива на синакалцет могат да бъдат намалени при пушачи, поради индукцията на CYP1A2 медириания метаболизъм. Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентите започнат или спрат тютюнопушенето по време на лечение със синакалцет (вж. точка 4.5).

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 двукратно прилагане на 200 mg кетоназол, силен инхибитор на CYP3A4, причинява приблизително 2-кратно повишаване на нивата на синакалцет. Може да се наложи адаптиране на дозата на Paragreg, ако пациентите получаващи Paragreg започнат или спрат терапия със силни инхибитори (напр. кетоназол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индуктори (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 изследван. Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентът започне или спре пушенето или когато се започне или спре терапия със силни инхибитори на CYP1A2.

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

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

Пантопрозол: Едновременното прилагане на пантопрозол (80 mg еднократно дневно) не повлиява фармакокинетиката на синакалцет.

Ефект на синакалцет върху други лекарства

Лекарствени продукти метаболизирани чрез ензима P450 2D6 (CYP2D6): Синакалцет е силен инхибитор на CYP2D6. Може да се изисква адаптиране на дозата на съпътстващи продукти, когато Paragreg се прилага с индивидуално титрирани вещества, с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират предимно чрез CYP2D6 (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол прилагани при сърдечна недостатъчност, дезипрамин, нортриптилин, клопирамид) (вж. точка 4.4).

Дезипрамин: Едновременното прилагане на 90 mg синакалцет еднократно дневно с 50 mg дезипрамин, трицикличен антидепресант, метаболизиращ се основно чрез CYP2D6, значително покачва експозицията на дезипрамин 3,6-кратно (90% CI 3,0, 4,4) при CYP2D6 екстензивни метаболизатори.

Варфарин: Многократните 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 на пациентите показва, че синакалцет не е индуктор на CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 при хора.

Мидазолам: Едновременното прилагане 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 групи лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 и CYP3A5, като определени имуносупресори, включително циклоспорин и такролимус.

4.6 Бременност и кърмене

Няма клинични данни за употребата на синакалцет при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. Не са наблюдавани ембрионална/фетална токсичност по време на изпитвания 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).

Parareg трябва да се употребява по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Не е известно дали синакалцет се излъчва с човешката кърма. Синакалцет се излъчва с кърмата при плъхове в период на лактация във високо съотношение кърма към плазма. След внимателна полза/риск оценка, трябва да се вземе решение относно прекъсване на кърменето или на лечението с Parareg.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Вторичен хиперпаратироидизъм

Представените данни от контролирани изпитвания включват 656 пациенти, които получават Parareg и 470 пациенти, които получават плацебо за период до 6 месеца. Най-честите нежелани лекарствени реакции са гадене и повръщане, появяващи се в 31% при пациентите на Parareg, 19% при пациентите на плацебо и респективно 27% при пациентите на Parareg, 19% при пациентите на плацебо. Гаденето и повръщането са леки до средно тежки, с преходен характер при повечето от пациентите. Прекъсване на терапията, като резултат от нежелани лекарствени реакции, е била главно поради гадене (1% плацебо; 5% синакалцет) и повръщане (< 1% плацебо; 4% синакалцет).

Нежелани реакции, дефинирани като нежелани събития, считани най-малко като възможно обясними чрез терапията със синакалцет въз основа на доказателствата за причинно-следствена оценка и докладвани по-често спрямо плацебо в двойно-слепи клинични изпитвания са изредени по-долу в установения ред: много чести (> 1/10); чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1 000, < 1/100); редки (> 1/10 000, < 1/1 000); много редки (< 1/10 000).

Нарушения на имунната система

Нечести: реакции на свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, парестезии

Нечести: гърчове

Стомашино-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане

Нечести: диспепсия, диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения

Изследвания

Чести: хипокалциемия (вж. точка 4.4), намалени нива на тестостерон (вж. точка 4.4)

Паратироиден карцином и първичен хиперпаратироидизъм

Профилът на безопасност на Parageg при тези популации пациенти е съвместим с този, наблюдаван при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Най-честите НЛР при тези популации пациенти са били гадене и повръщане.

Постмаркетингов опит

При постмаркетинговото наблюдение за безопасност са съобщени отделни случаи на идиосинкразия - хипотония и/или влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти с нарушена сърдечна функция, които са лекувани със синакалцет.

4.9 Предозиране

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

Предозирането на Parageg 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 белтъци, хемодиализата не е ефективна терапия за лечение на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаратироиден агент, АТС код: N05BX01

Механизъм на действие

Калций сетивният рецептор по повърхността на главните клетки на паращитовидната жлеза е основен регулатор на секрецията на ПТХ (PTH). Синакалцет е калций-миметичен агент, който директно намалява нивата на ПТХ чрез увеличаване чувствителността на калций сетивния

рецептор към извънклетъчния калций. Намаляването на ПТХ се свързва с едновременното намаляване на серумните нива на калций.

Намаляване нивата на ПТХ корелира с концентрациите на синакалцет. Скоро след приема на дозата, ПТХ започва да намалява с най-ниски нива приблизително 2-6 часа след дозата, съответстващо на C_{max} на синакалцет. След това, когато нивата на синакалцет започват да намаляват, нивата на ПТХ се увеличават до 12 часа след дозата и след това потискането на ПТХ остава почти постоянна до края на еднодневния интервал на дозиране. Нивата на Parareg в клинични изпитвания са били измервани в края на дозовия интервал.

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

Вторичен хиперпаратироидизъм

Проведени са три, шестмесечни двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) на диализа ($n=1136$) с неконтролиран вторичен хиперпаратироидизъм (HPT). Демографските и изходните характеристики са били представителни за популацията пациенти на диализа с вторичен HPT. Средните изходни iPTH концентрации в трите изпитвания са били 733 и 688 pg/ml (77,8 и 72,4 pmol/l) за синакалцет и плацебо групите респективно. 66% от пациентите са получавали витамин Д стероли при включване в изпитването и > 90% са получавали фосфат-свързващи вещества. Значимо намаляване на iPTH, серумните калциево-фосфорни продукти ($Ca \times P$), калция и фосфора са установени при пациентите лекувани със синакалцет, сравнени с лекуваните с плацебо пациенти, получаващи стандартни грижи и резултатите са съвместими в трите изпитвания. Във всяко от изпитванията, първичната крайна точка (дял на пациентите с $iPTH \leq 250$ pg/ml (26,5 pmol/l)) е била постигната при 41%, 46%, 35% от пациентите получаващи синакалцет, сравнени 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 е бил съвместим с целия спектър от изходни iPTH нива. Средното намаляване на серумния $Ca \times P$, калций и фосфор са били 14%, 7% и 8% респективно.

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

Намаляването на ПТХ се свързва с незначително намаляване на маркерите на костния метаболизъм (специфична костна алкална фосфатаза, N-телопептид, костен обмен, костна фиброза). При последващ анализ на данни от 6 до 12 месечни клинични изпитвания, оценката по Kaplan-Meier за костна фрактура и паратироидектомия е била по-ниска при групата на синакалцет, сравнена с контролната група.

Изследователски проучвания при пациенти с ХБН и вторичен ХПТ, които не са на диализа показват, че синакалцет намалява нивата на ПТХ в същата степен, както и при пациенти на диализа в краен стадий на бъбречна недостатъчност с вторичен хиперпаратироидизъм. Въпреки това ефикасността, безопасността, оптималните дози и лечебните цели не са установени при терапията на пациенти с преддиализна бъбречна недостатъчност. Тези изпитвания показват, че пациенти с ХБН, които не са на диализа и са лекувани със синакалцет са изложени на повишен риск от хипокалциемия, сравнени с пациенти в краен стадий на 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..

Паратироиден карцином и първичен хиперпаратироидизъм

В ключово изпитване с 46 пациенти (29 с паратироиден карцином и 17 с първичен ХПТ (който не може да се коригира чрез паратироидектомия или последната е противопоказана) са

получавали синакалцет до 3 години (средно 328 дни за пациенти с паратироиден карцином и средно 347 дни за първичен ХПТ). Синакалцет е прилаган в дози вариращи от 30 mg два пъти дневно до 90 mg четири пъти дневно. Първичната крайна точка на изпитването е намаляване на серумния калций до ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). При пациенти с паратироиден 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 паратироиден карцином и 15 от 17 пациенти (88 %) с първичен ХПТ постига намаляване на серумния калций от ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

5.2 Фармакокинетични свойства

След пероралното приложение на Parageg, максимална плазмена концентрация на синакалцет се достига след 2 до 6 часа.

Въз основа на сравнение между изпитанията е установено, че абсолютната бионаличност на синакалцет, приет от участниците на гладно е около 20-25%. Прилагането на Parageg с храна води до увеличаване на бионаличността с приблизително 50-80%. Повишените на плазмените концентрации на синакалцет са сходни, независимо от съдържанието на мазнини в храната.

След абсорбция концентрациите на синакалцет намаляват по бифазен модел с начално време на полуелиминиране приблизително 6 часа и крайно време на полуелиминиране 30-40 часа. Стационарно състояние се достига за 7 дни, с минимална кумулация. AUC и C_{max} на синакалцет се повишават приблизително линейно над дозовата граница от 30 до 180 mg еднократно дневно. При дози над 200 mg, вероятно поради лоша разтворимост, абсорбцията се насища. Фармакокинетиката на синакалцет не се променя с времето. Обемът на разпределение е висок (приблизително 1 000 литра), показвайки екстензивна дистрибуция. Синакалцет е приблизително 97% свързан с плазмените протеини и се разпределя минимално в червените кръвни клетки.

Синакалцет се метаболизира чрез много ензими, предимно CYP3A4 и CYP1A2 (участието на CYP1A2 не е било определяно клинично). Главните 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 в достигнати клинично концентрации, включително CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, нито индуктор на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4.

След прилагането на радиоактивно-маркирана 75 mg доза на здрави доброволци, синакалцет бързо и екстензивно е бил метаболизиран чрез окисление, последвано от конюгация. Бъбречната екскреция на метаболитите е бил основния път за елиминиране на радиоактивните маркери. Приблизително 80% от дозата е била установена в урината и 15% във фецеса.

Напрежение възраст: Няма клинично значими разлики по отношение фармакокинетиката на синакалцет.

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетичният профил на синакалцет при пациенти с лека, средна и тежка бъбречна недостатъчност и при онези на хемодиализа или перитонеална диализа е сравнима с тази при здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност: Леко чернодробно увреждане не повлиява значимо фармакокинетиката на синакалцет. Сравнено с хора с нормална чернодробна функция, средното AUC на синакалцет е приблизително 2 пъти по-високо при хора със средна степен на увреждане и приблизително 4 пъти по-високо при пациенти с тежко увреждане. Средното време на полуелиминиране на синакалцет е удължено с 33% и 70% респективно при пациенти със средно и тежко увреждане. Свързването на синакалцет с протеините не се повлиява от увредената чернодробна функция. Не се налага допълнително адаптиране на дозата, тъй като

дозата се титрира за всеки пациент на базата на параметрите за безопасност и ефикасност. (вж. точка 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 адаптиране на дозата на базата на пола.

Деца и юноши: Фармакокинетиката на синакалцет не е била изследвана при пациенти < 18 годишна възраст.

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 да се наложи адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Синакалцет не е тератогенен при зайци, когато се дава в доза 0,4 пъти над дозата при хора при вторичен ХПТ (180 mg дневно), на базата на AUC. Нетератогенната доза при плъхове е била 4,4 пъти над максималната доза за вторичен ХПТ на базата на AUC. Няма ефект върху фертилността при представители на мъжки и женски пол при излагане на дози, надвишаващи до 4 пъти доза 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 у плъхове при дози в случаи на тежка хипокалциемия у майката. Показано е, че при зайци синакалцет преминава плацентарната бариера.

Синакалцет не показва генотоксичен и карциногенен потенциал. Границите на безопасност от токсикологичните изпитвания са малки поради дозо-лимитиращата хипокалциемия, наблюдавана при животински модели. При токсикологични изпитвания с многократно приложение у гризачи и при изпитвания за карциногенност са наблюдавани катаракта и помътняване на лещата, но не са наблюдавани при кучета или маймуни или в клинични изпитвания, където е мониторирано формирането на катаракта. Известно е, че катаракта се появява при гризачи като резултат от хипокалциемията.

В *in vitro* изпитвания е било установено, че IC₅₀ нивата за транспортера на серотонин и K_{ATP} каналите са били респективно 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
Повидон
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката

Карнаубски восък

Опадрай II зелен:

(Лактоза монохидрат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), глицеролов триацетат, FD&C синьо(E132), железен оксид жълт (E172)

Опадрай бистър:

(Хипромелоза, макрогол)

Опакод черен, печатно мастило:

(Шеллак гланц (шеллак), железен оксид черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери: 4 години.

Опаковка за таблетки: 4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.7 Данни за опаковката

Aclar/ PVC/PVAc/алуминиев блистер, съдържащ 14 таблетки. Опаковки от 1 блистер (14 таблетки), 2 блистера (28 таблетки), 6 блистера (84 таблетки) в картонена кутия.

Бутилка от полиетилен с висока плътност със защитена от деца полипропиленова капачка с монтиран сушител и полиестерна спирала, с индукционно запечатване, в картонена кутия. Всяка кутия съдържа 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotech S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/293/009-011

EU/1/04/293/012

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

22 Октомври 2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО
ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Холандия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури съществуването и функционирането на система за лекарствена безопасност, както е описано във версия 3, представена в Модул 1.8.1. на Заявлението за разрешаване за употреба, преди продуктът да бъде пуснат на пазара и докато продуктът е в употреба.

План за Управление на Риска

Притежателят на разрешението за употреба се ангажира да проведе проучванията и допълнителните дейности по отношение на лекарствената безопасност, подробно описани в Плана за лекарствената безопасност, в съответствие с версия 9 ноември 2007 на План за Управление на Риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба, както и във всички следващи актуализации на ПУР, съгласувано със CHMP.

В съответствие с указанията на Комитет за лекарствени продукти за хуманна употреба относно Системи за управление на риска при лекарствен продукт за хуманната медицина, актуализираният План за управление на риска трябва да бъде подаден едновременно със следващия актуализиран Периодичният доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни, след съобщаване на важно събитие (свързано с лекарствената безопасност и минимизиране на риска)
- при поискване от ЕМЕА

Medicinal product no longer authorised

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 30 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 30 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/001-003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Medicinal product no longer authorised

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 30 mg таблетка
Cinacalcet

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompe Biotec S.p.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Medicinal product no longer authorised

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 30 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 30 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА БЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Medicinal product no longer authorised

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 30 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 30 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА БЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Medicinal product no longer authorised

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 60 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 60 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/005-007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Medicinal product no longer authorised

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 60 mg таблетка
Cinacalcet

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Medicinal product no longer authorised

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 60 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 60 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА БЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Medicinal product no longer authorised

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 60 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 60 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА БЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Medicinal product no longer authorised

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 90 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 90 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/009-011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Medicinal product no longer authorised

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 90 mg таблетка
Cinacalcet

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Medicinal product no longer authorised

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 90 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 90 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА БЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Medicinal product no longer authorised

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parareg 90 mg филмирани таблетки
Cinacalcet

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 90 mg синакалцет (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА БЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/292/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Parareg 30 mg филмирани таблетки
Parareg 60 mg филмирани таблетки
Parareg 90 mg филмирани таблетки
Синакалцет (Cinacalcet)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Parareg и за какво се използва
2. Преди да приемете Parareg
3. Как да приемате Parareg
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Parareg
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА PARAREG И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Parareg действа чрез контролиране нивата на паратироидния хормон (ПТХ), калция и фосфора във Вашето тяло. Употребява се като лечение на проблеми с органи, наречени паращитовидни жлези. Паращитовидни жлези са четири малки жлези в областта на шията, в близост до щитовидната жлеза, които произвеждат паратироиден хормон (ПТХ).

Parareg се употребява:

- за лечение на вторичен хиперпаратироидизъм при пациенти с бъбречна недостатъчност на диализа
- за намаляване на високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия) при пациенти с паратироиден карцином.
- за намаляване на високи нива на калций в кръвта (хиперкалциемия) при пациенти с първичен хиперпаратироидизъм, които продължават да имат високи нива на калций след отстраняване на паращитовидните жлези или когато отстраняването на жлезите не е възможно.

При първичен и вторичен хиперпаратироидизъм се отделя прекалено много ПТХ от паращитовидните жлези. Това може да причини загуба на калций от костите, което да доведе до болки в костите и счупвания, проблеми с кръвта и кръвоносните съдове, бъбречни камъни, умствено заболяване и кома.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ PARAREG

Не приемайте Parareg

- **НЕ** приемайте Parareg ако сте **алергични (свръхчувствителни)** към синакалцет или към някоя от останалите съставки на Parareg.

Обърнете специално внимание при употребата на Parareg

Преди да започнете да приемате Parareg, съобщете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали:

- **гърчове (припадъци или конвулсии)**. Рискът от появата на гърчове е по-висок, ако преди това сте имали гърчове.
- **чернодробни проблеми**.

По време на лечението с Parareg, съобщете на Вашия лекар:

- ако започвате или спирате да пушите, тъй като това може да промени начина на действие на Parareg.

Прием на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате следните лекарства.

Тези могат да променят влиянието на Parareg:

- лекарства за лечение на **кожни и гъбични инфекции** (кетоконазол, итраконазол, вориконазол);
- антибиотици за лечение на **бактериални инфекции** (телитромицин, рифампицин);
- лекарства за лечение на **ХИВ** инфекции и СПИН (ритонавир).

Parareg може да промени действието на:

- лекарства за лечение на **депресия** (амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин, флувоксамин);
- лекарства за лечение на **нарушения в сърдечния ритъм** (флекаинид и пропафенон);
- лекарства за лечение на **високо кръвно налягане** (метопролол);
- антибиотици за лечение на **бактериални инфекции** (ципрофлоксацин).

Прием на Parareg с храни и напитки

Parareg трябва да се приема с храна или скоро след хранене.

Бременност и кърмене

Винаги информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременеете. Parareg не е бил изследван при бременни жени. В случай на бременност, Вашият лекар може да реши да промени Вашето лечение, тъй като Parareg може да увреди фетуса.

Не е известно дали Parareg се екскретира в кърмата. Вашият лекар ще обсъди дали трябва да прекъснете кърменето или лечението с Parareg.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Parareg не повлиява способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това, препоръчително е да изчакате и да проверите как се чувствате след приемане на Parareg преди да шофирате или да работите с машини.

Ако имате непоносимост към някои захари

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ PARAREG

Деца под 18 години не трябва да приемат Parareg.

Винаги приемайте Parareg точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви каже колко Parareg трябва да вземете.

Parareg трябва да се приема през устата с или скоро след хранене. Таблетките трябва да се приемат цели и не трябва да се разделят.

Вашият лекар ще взема редовно кръвни проби по време на лечението Ви, за да проследява подобрението и ще адаптира Вашата доза, ако е необходимо.

Ако се лекувате за вторичен хиперпаратироидизъм

Обичайната начална доза за Parareg е 30 mg (една таблетка) еднократно дневно.

Ако се лекувате за паратироиден карцином или първичен хиперпаратироидизъм

Обичайната начална доза за Parareg е 30 mg (една таблетка) два пъти дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Parareg

Ако сте приели повече Parareg от необходимо трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Parareg

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте пропуснали да вземете дозата на Parareg, Вие трябва да приемете следващата доза както обикновено.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Parareg може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (наблюдавани при повече от 1 на 10 души, приемащи Parareg) са:

- гадене и повръщане, тези нежелани реакции са обикновено съвсем леки и не продължават дълго.

Чести нежелани реакции (наблюдавани в повече от 1 на 100 човека, приемащи Parareg) са:

- замаяване
- усещане за изтръпване и мравучкане (парестезия)
- загуба на апетит (анорексия)
- мускулна болка (миалгия)
- слабост (астения)
- обрив
- намалени нива на тестостерон.

Нечести нежелани реакции (наблюдавани при повече от 1 на 1000 души, приемащи Parareg) са:

- гърчове
- лошо храносмилане (диспепсия)
- диария
- алергична реакция (свръхчувствителност).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако започнете да усещате изтръпване или изтръпване около устата, мускулни болки или крампи и гърчове **трябва да уведомите Вашия лекар незабавно**. Това може да е признак, че нивата на калций при Вас са твърде ниски (хипокалциемия).

След приемане на Parareg много малък брой от пациентите със сърдечна недостатъчност са влошили състоянието си. Ниско кръвно налягане (хипотония). също се наблюдава при много малък брой от тези пациенти. Поради малкото наблюдавани случаи, не е известно дали те се дължат на Parareg.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ PARAREG

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

Не използвайте Parareg след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

(или) Не използвайте Parareg след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и бутилката.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Parareg

Активното вещество е: синакалцет. Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg, 60 mg или 90 mg синакалцет (като хидрохлорид).

Другите съставки на Parareg са:

- Нишесте (царевично), прежелатинизирано
- Целулоза, микрокристална
- Повидон
- Кросповидон
- Магнезиев стеарат
- Силициев диоксид, колоиден безводен

Таблетката е обвита с:

- Карнаубски восък
- Опадрай зелен (съдържащ лактоза монохидрат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), глицеролов триацетат, FD&C синьо (E132), железен оксид жълт (E172))
- Опадрай прозрачен: (съдържащ хипромелоза, макрогол)

Печатното мастило съдържа: шеллак гланц, железен оксид черен (E172).

Как изглежда Parareg и какво съдържа опаковката

Parareg е светлозелена филмирана таблетка. Те са с овална форма и на една от страна е отпечатано „30”, „60” или „90” и „Amgen” от другата страна.

Parareg е налична в блистери от 30 mg, 60 mg или 90 mg филмирани таблетки. Всяка блистерна опаковка съдържа или 14, или 28 или 84 таблетки в картонена кутия.

Parareg е налична в бутилки от 30 mg, 60 mg или 90 mg филмирани таблетки в картонена кутия. Всяка бутилка съдържа 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Производител:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Холандия

Притежател на разрешението за употреба:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>