

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİMPARA 90 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her tablet 90 mg sinakalset içerir (hidroklorür olarak)

Yardımcı maddeler:

Her 90 mg tablet 8.21 mg laktoz içerir.

Yardımcı maddelerin tümü için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

90 mg: Açık yeşil, oval film kaplı tabletlerin bir yüzünde "AMG" bir yüzünde ise "90" yazısı basılıdır.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

İdame diyaliz tedavisi alan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) bulunan hastalardaki sekonder hiperparatiroidizm (HPT) tedavisinde.

MİMPARA, tedavi şemasının bir bölümü olarak uygun şekilde, fosfat bağlayıcılar ve/veya vitamin D sterollerini ile birlikte kullanılabilir (bakınız bölüm 5.1).

Aşağıdaki hastalarda hiperkalseminin düşürülmesinde;

- Paratiroid karsinomu.
- Serum kalsiyum düzeyleri temelinde paratiroidektomi endike olduğu halde (ilgili tedavi kılavuzlarında tanımlandığı şekilde) paratiroidektominin klinik açıdan uygun olmadığı ve kontrendike olduğu primer HPT.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Sekonder hiperparatiroidizm

Erişkinler ve yaşlılar (65 yaş üzeri)

Erişkinler için önerilen başlangıç dozu 30 mg günde tek dozdur. MİMPARA dozu, diyaliz hastalarında intakt PTH (iPTH) assay ile 150-300 pg/ml hedef paratiroid hormon (PTH) düzeyine ulaşmak için maksimum günde tek doz 180 mg olmak üzere her 2-4 haftada titre edilmelidir. PTH düzeyleri MİMPARA dozundan en az 12 saat sonra değerlendirilmelidir. Güncel tedavi rehberleri referans alınmalıdır.

PTH, MİMPARA tedavisi başlangıcı ya da doz değişikliğinden 1-4 hafta sonra ölçülmelidir. İdame sırasında PTH yaklaşık olarak her 1-3 ayda bir izlenmelidir. PTH düzeylerini ölçmek için intakt PTH (iPTH) ya da biointakt PTH (biPTH) kullanılabilir; MİMPARA tedavisi iPTH ile biPTH arasındaki ilişkiyi bozamaz.

Doz titrasyonu sırasında, MİMPARA tedavisi başlangıcı ya da doz değişikliğini takip eden ilk hafta içinde olmak üzere serum kalsiyum düzeyleri sıklıkla takip edilmelidir. İdame dozu saptandıktan sonra, serum kalsiyum düzeyi yaklaşık ayda bir kez ölçülmelidir. Eğer serum kalsiyum düzeyi normal sınırların altına düşerse, eşlik eden terapinin düzenlenmesi dahil, uygun önlemler alınmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Paratiroid Karsinomu ve Primer Hiperparatiroidizm

Erişkinler ve yaşlılar (65 yaş üzeri)

MİMPARA'nın erişkinlerde önerilen başlangıç dozu günde iki kez 30 mg'dır. Serum kalsiyum konsantrasyonunu normalin üst sınırına ya da onun altına düşürmek için, MİMPARA dozu gerekli oldukça sırasıyla günde iki kez 30 mg, günde iki kez 60 mg, günde 2 kez 90 mg ve günde üç ya da dört kez 90 mg olmak üzere her 2-4 haftada bir titre edilmelidir. Klinik çalışmalarda kullanılan maksimum doz günde 4 kez 90 mg'dır.

MİMPARA tedavisi başlangıcını ya da doz titrasyonunu takip eden ilk hafta içinde serum kalsiyum düzeyi ölçülmelidir. İdame doz düzeyleri saptandıktan sonra serum kalsiyumu her 2-3 ayda bir ölçülmelidir. Maksimum MİMPARA dozuna titrasyon yapıldıktan sonra serum kalsiyumu periyodik olarak izlenmeli, eğer serum kalsiyumunda klinik açıdan anlamlı azalmalar sürdürülemezse MİMPARA tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir (bakınız bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır.

Yapılan çalışmalar, yiyeceklerle birlikte alındığında sinakalsetin biyoyararlanımının arttığını göstermiştir, bu nedenle MİMPARA'nın yiyeceklerle birlikte veya bir öğünden hemen sonra alınması tavsiye edilmektedir (bakınız bölüm 5.2). Tabletler bütün olarak alınmalı ve bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Başlangıç dozunda bir değişiklik gerekmez. MİMPARA orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve tedavi doz titrasyonu sırasında ve sonrasında yakından izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin verilerin yeterli olmaması nedeniyle, MİMPARA, çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmak üzere endike değildir (bakınız bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

MİMPARA'nın Faz III klinik programına dahil edilen 1136 hastanın % 26'sı 65 yaşında ve % 9'u 75 yaşında idi. 65 yaşından büyük ya da küçük hastalar arasında MİMPARA'nın etkinlik ve güvenilirliği açısından bir fark gözlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Aktif madde ya da herhangi bir katkı maddesine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbetler

Diyaliz tedavisi alan Kronik Böbrek Hastalığı olan hastalarda yapılan üç çalışmada, hem MİMPARA hem de plasebo grubundaki hastaların % 5'inde çalışma başlangıcında konvülsif nöbet öyküsü bildirilmişti. Bu çalışmalarda, MİMPARA ile tedavi edilen hastaların % 1.4'ünde plasebo uygulananların ise % 0.4'ünde konvülsif nöbetler gözlenmiştir. Konvülsif nöbet oranları arasındaki farkın temeli bilinmemekle birlikte konvülsif nöbet eşiği, serum kalsiyum düzeyindeki önemli azalmalarla düşmüştür.

Hipotansiyon ve/ veya kötüye giden kalp yetmezliği

Post-marketing güvenlik çalışmalarında, sinakalsetle nedensel bir bağlantı tamamen dışarıda bırakılmaması gereken ve belki serum kalsiyum düzeyindeki azalmaya bağlı olarak kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, izole, idyosenkratik hipotansiyon ve/ veya kötüye giden kalp yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. Klinik veriler, sinakalsetle tedavi edilen hastaların % 7'sinde, placebo alan hastaların % 12'sinde hipotansiyon, ve sinakalset veya placebo alan hastaların % 2'sinde kalp yetmezliği oluştuğunu göstermiştir.

Serum kalsiyumu

MİMPARA tedavisi serum kalsiyumu normal sınırların altındaki (albumine göre düzeltilmiş) hastalarda başlatılmamalıdır. Sinakalset serum kalsiyumunu düşürdüğü için hastalar hipokalsemi gelişimi açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bakınız bölüm 4.2). MİMPARA uygulanan Kronik Böbrek Rahatsızlığı hastalarından diyaliz alanların % 4'ünde serum kalsiyum değerleri 7.5 mg/dl'den daha az idi. Hipokalsemi gerçekleşmesi durumunda kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar, vitamin D sterolleri ve/veya diyaliz sıvısı kalsiyum konsantrasyonlarının ayarlanması serum kalsiyumunu yükseltmek için kullanılabilir. Eğer hipokalsemi sürerse dozu azaltınız ya da MİMPARA tedavisini bırakınız. Hipokalseminin belirtileri arasında parestezi, myalji, kramp, tetani ve konvülsiyonlar bulunabilir. Sinakalsetin, diyaliz almayan Kronik Böbrek Rahatsızlığı olan hastalarda kullanımı endike değildir. Araştırmaya yönelik çalışmalar, sinakalsetle tedavi edilen ve diyaliz almayan Kronik Böbrek Rahatsızlığı hastalarının, sinakalsetle tedavi edilen ve diyaliz alan Kronik Böbrek Rahatsızlığı hastalarına kıyasla, hipokalsemi açısından artmış bir risk altında olduğunu göstermiştir (serum kalsiyum düzeyleri < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]), ki bu daha düşük baz kalsiyum düzeyleri ve/ veya rezidüel böbrek fonksiyonuna bağlı olabilir.

Genel

Eğer PTH düzeyleri, iPTH "assay" ile normal üst sınırın 1.5 katı altında olacak şekilde kronik olarak baskılanırsa dinamik kemik hastalığı gelişebilir. MİMPARA ile tedavi edilen hastalarda eğer PTH düzeyleri önerilen hedef sınırların altına inerse, MİMPARA ve/veya vitamin D sterollerinin dozu azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir.

Testosteron düzeyleri

Son dönem böbrek hastalığı hastalarında testosteron düzeyleri sıklıkla normalin altındadır. Diyaliz alan son dönem böbrek hastalığı hastalarında yapılan bir klinik çalışmada, 6 aylık tedavi sonrasında serbest testosteron düzeyleri medyan olarak MİMPARA ile tedavi edilen hastalarda % 31.3 oranında plasebo uygulanan hastalarda ise % 16.3 oranında azalmıştır. Bu çalışmanın, open label (açık çalışma) bir çalışma ile genişletilmiş sonuçları, Mimpara ile tedavi edilen hastalarda, 3 yıldan daha uzun bir süre boyunca serbest ve total testosteron konsantrasyonlarında ileri bir azalma göstermemiştir. Serum testosteron düzeyindeki bu azalmaların klinik önemi bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Orta şiddette ya da şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıflaması) olan hastalarda plazma sinakalset düzeylerinin 2-4 kat yüksek olma potansiyelinden dolayı, MİMPARA bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve tedavi yakından takip edilmelidir (bakınız bölüm 4.2 ve 5.2).

Laktoz

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların sinakalset üzerine etkileri

Sinakalset kısmen CYP3A4 enzimi ile metabolize olur. CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan ketokonazolün günde iki doz 200 mg olarak birlikte uygulanması, sinakalset düzeylerinin yaklaşık 2 kat artmasına yol açmıştır. MİMPARA alan bir hastada, bu enzimin güçlü inhibitörü (örn. ketokonazol, itrakonazol, telitromisin, vorikonazol, ritonavir) ya da indükleyicisi (örn. rifampisin) ile tedaviye başlanır ya da bu ilaçlarla süren tedavi kesilirse, MİMPARA dozunun ayarlanması gerekebilir (bakınız bölüm 4.4).

In vitro veriler sinakalsetin kısmen CYP1A2 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir. Sigara içmek CYP1A2'yi indüklemektedir; sigara içenlerde sinakalsetin klerensi içmeyenlere göre % 36-38 daha yüksek olduğu gözlenmiştir. CYP1A2 inhibitörlerinin (örn. fluvoksamin, siprofloksasin) sinakalset plazma düzeylerine etkisi çalışılmamıştır. Bir hasta sigara içmeye başlar ya da sigara içmeyi bırakır ya da güçlü bir CYP1A2 inhibitörü ile eş zamanlı tedaviye başlar veya bırakırsa doz ayarlaması gerekebilir.

Kalsiyum karbonat:

Kalsiyum karbonatın (tek doz 1500 mg) eş zamanlı uygulanması sinakalset farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Sevalamer:

Sevalamerin (2400 mg günde üç doz) eş zamanlı uygulanması sinakalsetin farmakokinetiğini etkilememektedir.

Pantoprazol:

Pantoprazolun (80 mg günde tek doz) eş zamanlı uygulanması sinakalsetin farmakokinetiğini değiştirmemektedir.

Sinakalsetin diğer ilaçlar üzerine etkileri

P4502D6 (CYP2D6) tarafından metabolize edilen ilaçlar: Sinakalset CYP2D6'nın güçlü bir inhibitörüdür. MİMPARA ile birlikte uygulandığında baskın bir şekilde CYP2D6 tarafından metabolize edilen, bireysel olarak dozu titre edilen, terapötik endeksi dar (örn. flekainid, propefenon, kalp yetmezliğinde kullanılan metoprolol, desipramin, nortriptilin, klomipramin) maddelerin dozunun ayarlanması gerekebilir (bakınız bölüm 4.4).

Desipramin:

CYP2D6 metabolizasyonu aşırı olanlarda, 50 mg desipramin ile -esas olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilen bir trisiklik antidepresan- birlikte günde tek doz 90 mg sinakalset uygulanması, desipramin maruziyetini 3.6 kat (% 90 güven aralığında 3.0-4.4) olmak üzere anlamlı derecede artırmıştır.

Varfarin:

Oral yoldan sinakalsetin tekrarlanan dozları, varfarin farmakokinetiğini ya da farmakodinamiğini (protrombin zamanı ve pıhtılaşma faktörü VII ile ölçülen) etkilememiştir.

Sinakalsetin, R- ve S-varfarin üzerinde etkisinin bulunmaması ve çoklu doz kullanılan hastalarda otoindüksiyonun olmaması, sinakalsetin insanlarda CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2C9 indüktörü olmadığına işaret etmektedir.

Midazolam:

Sinakalsetin (90mg), bir CYP3A4 ve CYP3A5 substratı olan ve oral yoldan alınan midazolam (2 mg) ile birlikte uygulanması, midazolamın farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Bu bilgiler, sinakalsetin, siklosporin ve takrolimus içeren belirli immünsüpresanlar gibi CYP3A4 ve CYP3A5 ile metabolize edilen grup ilaçların farmakokinetiğini etkilemeyeceğini önermektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkinlik ve güvenliğine ilişkin verilerin yeterli olmaması nedeniyle, MİMPARA, çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmak üzere endike değildir (bakınız bölüm 5.2)

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Sinakalsetin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, gebelik, embryo/föetal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerine doğrudan zararlı etki göstermemektedir. Maternal toksisite ile ilişkili dozlarda sıçanlarda föetal vücut ağırlığındaki azalma dışında, tavşanlarda ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda hiçbir embryo/föetal toksisite görülmemiştir.

Gebe kadınlara reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Sinakalsetin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, gebelik, embryo/föetal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerine doğrudan zararlı etki göstermemektedir. Maternal toksisite ile ilişkili dozlarda sıçanlarda föetal vücut ağırlığındaki azalma dışında, tavşanlarda ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda hiçbir embryo/föetal toksisite görülmemiştir.

Gebe kadınlara reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sinakalsetin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sinakalset emziren sıçanlarda süt/plazma oranı yüksek olacak bir şekilde sütle atılmaktadır. Sinakalset HCl'nin anne için önemi gözönüne alınarak emzirmenin ya da sinakalsetin kesilmesi doğrultusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvan çalışmalarında, 180 mg/günlük insan dozunun 4 katına maruziyet durumunda erkek ya da dişi fertilitesinde hiçbir etki saptanmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerindeki etkilere yönelik hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, belirli advers reaksiyonlar araç ve makine kullanımını etkileyebilir (bakınız bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Sekonder hiperparatiroidizm

Sunulan veriler 6 aya kadar süre ile MİMPARA alan 656 hasta ve plasebo alan 470 hastayı kapsayan kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar, sırasıyla MİMPARA alan hastaların % 31'inde ve plasebo alan hastaların % 19'unda ve MİMPARA alan hastaların % 27'sinde ve plasebo alan hastaların % 15'inde görülen bulantı ve kusmadır. Bulantı ve kusma hastaların çoğunluğunda hafif ve orta şiddette ve geçici nitelikte olmuştur. Yan etkilerin sonucu olarak tedavinin kesilmesi esas olarak bulantı (plasebo %1, sinakalset % 5) ve kusma (plasebo <% 1, sinakalset %4) nedeniyle olmuştur.

Çift-kör klinik çalışmalarda plasebodan daha fazla bildirilen ve eldeki verilerin nedensellik açısından en iyi şekilde değerlendirilmesi sonucunda sinakalset tedavisiyle ilişkisi en azından muhtemel olduğu kabul edilerek tanımlanan advers reaksiyonlar, izleyen sınıflama kullanılarak aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($>1/100$ ile $<1/10$); yaygın olmayan ($>1/1000$ ile $<1/100$); seyrek ($>1/10000$ ile $<1/1000$); çok seyrek ($<1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor)

İmmün sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: anoreksi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: baş dönmesi, parestezi

Yaygın olmayan: nöbetler

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: bulantı, kusma

Yaygın olmayan: dispepsi, diyare

Cilt ve cilt altı dokusu bozuklukları

Yaygın: döküntü

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: myalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları

Yaygın: asteni

Tahliller

Yaygın: hipokalsemi (bakınız bölüm 4.4), testosteron düzeylerinde azalma (bakınız bölüm 4.4)

Paratiroid Karsinomu ve Primer Hiperparatiroidizm

Bu hasta gruplarında MİMPARA'nın güvenilirlik profili genellikle Kronik Böbrek Hastalığı hastalarında görülenle uyumludur. Bu hasta gruplarında en sık görülen advers etki bulantı ve kusmadır.

Pazarlama sonrası deneyim

MİMPARA'nın pazara verilmesinden sonraki kullanımı sırasında, mevcut verilere göre sıklığı tahmin edilemeyen aşağıdaki advers reaksiyonlar gözlenmiştir:

- Pazarlama sonrası yapılan güvenlik gözetimlerinde, sinakalsetle tedavi gören kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, izole, idyosenkratik hipotansiyon ve/ veya kötüye giden kalp yetmezliği raporları bildirilmiştir.
- Ürtiker ve anjiyoödem dahil allerjik reaksiyonlar

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Sinakalsetin hafif, orta ve şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda ve hemodiyaliz ya da periton diyalizi olanlardaki farmakokinetik profili sağlıklı gönüllülerdeki ile karşılaştırılabilir durumdadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer bozukluğu sinakalset farmakokinetiğini farkedilir şekilde etkilemez. Normal karaciğer fonksiyonu olan bireylerle karşılaştırıldığında, sinakalsetin ortalama EAA değerleri orta derecede karaciğer bozukluğu olanlarda yaklaşık 2 kat daha yüksek, şiddetli bozukluğu olanlarda ise yaklaşık 4 kat daha yüksektir. Sinakalsetin ortalama yarılanma ömrü, orta derecede ve şiddetli karaciğer bozukluğu olanlara sırasıyla % 33 ve % 70 oranında uzamıştır. Sinakalsetin protein bağlanması karaciğer fonksiyon bozukluğundan etkilenmez. Doz titrasyonu her bir bireyde güvenilirlik ve etkinlik parametrelerine dayanarak yapıldığından karaciğer bozukluğu olanlarda ilave doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin verilerin yeterli olmaması nedeniyle, MİMPARA, çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmak üzere endike değildir (bakınız bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Sinakalsetin farmakokinetiğinde yaşa bağlı klinik açıdan anlamlı farklılıklar yoktur.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Günde tek doz 300 mg'a kadar titre edilen dozlar diyaliz alan hastalara güvenle uygulanmıştır.

MİMPARA'nın aşırı dozu hipokalsemiye yol açabilir. Aşırı doz durumunda hastalar hipokalsemi belirti ve bulguları açısından takip edilmeli ve tedavi semptomatik ve

destekleyici olmalıdır. Sinakalset yüksek oranda proteine bağlandığından hemodiyaliz aşırı doz için etkili bir tedavi değildir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: anti paratiroid ajanlar. ATC kodu: H05BX01

Etki mekanizması:

Paratiroid bezdeki esas hücrelerin yüzeyindeki kalsiyum algılayan reseptör PTH sekresyonunun temel düzenleyicisidir.. Sinakalset, kalsiyum algılayan reseptörün ekstraselüler kalsiyuma duyarlılığını artırarak, PTH düzeyini doğrudan azaltan kalsimimetik bir ajandır. PTH düzeyinde azalma beraberinde serum kalsiyum düzeylerinde azalmaya yol açar.

PTH düzeylerindeki azalma sinakalset konsantrasyonları ile ilişkilidir. Doz uygulamasından kısa süre sonra PTH azalmaya başlar ve sinakalsetin en yüksek konsantrasyonunun (Cmax) olduğu yaklaşık 2-6 saat sonra en düşük düzeyine ulaşır. O noktadan itibaren sinakalset düzeyleri düşmeye başlayınca dozdan sonraki 12. saate kadar PTH düzeyleri artar ve sonrasında PTH süpresyonu günde tek dozluk uygulama aralığının sonuna kadar yaklaşık olarak sabit kalır. PTH düzeyleri MİMPARA klinik çalışmalarında doz aralığının sonunda ölçülmüştür.

Kararlı duruma ulaşıldıktan sonra serum kalsiyum düzeyleri doz aralığı boyunca sabit kalmaktadır.

Sekonder hiperparatiroidizm

3 adet 6 aylık çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışma, diyaliz alan kontrol altında olmayan sekonder hiperparatiroidisi bulunan 1136 son dönem böbrek hastalığı (SDBH) hastasında gerçekleştirilmiştir. Demografik ve çalışmaya başlangıç anındaki karakteristikler, sekonder hiperparatiroidisi olan diyaliz hasta popülasyonuna uygundu. 3 çalışmadaki ortalama başlangıç iPTH konsantrasyonları sinakalset ve plasebo grupları için sırasıyla 733 ve 683 pg/ml idi. Çalışma başlangıcında, hastaların % 66'sı vitamin D sterollerini, % 90'dan fazlası ise fosfat bağlayıcıları kullanıyordu. Standart bakım alan plasebo uygulanmış hastalarla kıyaslandığında, sinakalset ile tedavi edilen hastalarda iPTH, serum kalsiyum-fosfor çarpımı, kalsiyum ve fosforda anlamlı azalmalar sağlandığı gözlenmiştir ve sonuçlar her üç çalışmada da birbiriyle uyumlu çıkmıştır. Her bir çalışmada, primer sonlanma noktasına ulaşan (iPTH \leq 250 mg olan hastaların oranı) sinakalset hastalarının oranı sırasıyla % 41, % 46 ve % 35 iken bu oran plasebo alan hastalarda % 4, % 7 ve % 6 olmuştur. Sinakalset ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 60'ında iPTH düzeylerinde \geq % 30 azalma sağlanmıştır ve etki farklı iPTH düzeylerinde düzenli olarak görülmüştür. Serum CaxP, kalsiyum ve fosforda sırasıyla ortalama % 14, % 7 ve % 8 azalmalar sağlanmıştır.

iPTH ve CaxP azalmaları tedavi süresinde 12 aya kadar korunmuştur. Başlangıç iPTH ya da CaxP düzeyleri, diyaliz şekli (HD ya da PD), diyaliz süresi, vitamin D sterollerinin uygulanıp uygulanmamasından bağımsız olarak sinakalset iPTH, CaxP ve fosfor düzeylerini azaltmıştır.

PTH'daki azalmalar, kemik metabolizması göstergelerindeki (kemik spesifik alkalın fosfataz, N-telopeptid, kemik yapım-yıkımı ve kemik fibrozisi) anlamlı olmayan düşüşlerle ilişkilidir. 6 ve 12 aylık klinik çalışmalardan elde edilen verilerin post-hoc analizinde, Kaplan-Meier

değerlendirmesiyle kontrol grubuna göre kıyaslandığında kemik kırıkları ve paratiroidektomi sinakalset grubunda daha düşüktür.

Diyaliz almayan kronik böbrek hastalığı olan ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda yapılan araştırmaya yönelik çalışmalar, sinakalsetin, serum PTH düzeylerini, diyaliz alan, son dönem böbrek rahatsızlığı (ESRD) olan ve sekonder hiperparatiroidili hastalardakine benzer bir düzeye kadar azalttığını göstermektedir. Ancak, böbrek yetmezliği olan prediyaliz hastalarında etkinlik, güvenilirlik, optimum doz ve tedavi hedefleri belirlenmemiştir. Bu çalışmalar, sinakalsetle tedavi edilen, diyaliz almayan Kronik Böbrek Rahatsızlığı hastalarında hipokalsemi riskinin, diyaliz alan son dönem böbrek rahatsızlığı hastalarına kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir, ki bu da başlangıç kalsiyum düzeylerinin daha düşük olmasına ve/veya rezidüel böbrek fonksiyonuna bağlı olabilir.

Paratiroid Karsinomu ve Primer Hiperparatiroidizm

Kilit bir çalışmada, 46 hasta (29'i paratiroid karsinomlu ve 17'si primer HPT'li (paratiroidektominin başarısız veya kontrendike olduğu) 3 yıla kadar (paratiroid karsinomlu hastalar için ortalama 328 ve primer HPT'li hastalar için 347 gün) sinakalset almıştır). Uygulanan sinakalset dozları günde iki kez 30 mg'dan günde 4 kez 90 mg'a kadar değişiklik göstermiştir. Çalışmanın primer sonlanma noktası serum kalsiyumunda ≥ 1 mg/dl azalma idi (≥ 0.25 mmol/l). Paratiroid karsinomlu hastalarda ortalama kalsiyum 14.1 mg/dl'den 12.4 mg/dl'ye (3.5 mmol/l'den 3.1 mmol/l'ye) düşmüş, primer HPT'li hastalarda serum kalsiyum düzeyleri 12.7 mg/dl'den 10.4 mg/dl'ye (3.2 mmol/l'den 2.6 mmol/l'ye) düşmüştür. Paratiroid karsinomlu 29 hastadan 18'inde (%62) ve primer HPT'li 17 hastadan 15'inde (88%) serum kalsiyumunda ≥ 1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l) azalma sağlanmıştır.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

MİMPARA oral yoldan uygulandıktan sonra maksimum sinakalset konsantrasyonları yaklaşık 2-6 saat sonra elde edilir.

Çalışmalar arasındaki karşılaştırmalara dayanarak aç bireylerde sinakalsetin biyoyararlanımının yaklaşık olarak % 20-25 olduğu tahmin edilmektedir. MİMPARA'nın besinle birlikte verilmesi sinakalset biyoyararlanımında % 50-80 artışa neden olmaktadır. Plazma sinakalset düzeylerindeki artış besinlerdeki yağ içeriğinden bağımsız olarak benzer bulunmuştur.

Emilimden sonra, sinakalset konsantrasyonları, ilk yarılanma ömrü yaklaşık 6 saat ve terminal yarılanma ömrü 30-40 saat olmak üzere bifazik düşüş gösterir. Kararlı ilaç düzeylerine minimum birikim ile 7 gün içinde ulaşılır.

Dağılım:

Dağılım hacmi, aşırı dağılımı gösterir şekilde yüksektir (yaklaşık 1000 litre). Sinakalset yaklaşık olarak % 97 oranında proteine bağlıdır ve kırmızı kan hücrelerine minimum dağılır.

Biyotransformasyon:

Sinakalset esas olarak CYP3A4 ve CYP1A2 olmak üzere birçok enzim tarafından metabolize edilir (CYP1A2'nin katkısı klinik olarak karakterize edilmemiştir). Dolaşımdaki ana metabolitleri inaktiftir.

In vitro verilere dayanarak, sinakalset CYP2D6'nın güçlü bir inhibitörüdür ancak klinik olarak elde edilen konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 dahil olmak üzere diğer CYP enzimlerinin inhibitörü değildir aynı zamanda CYP1A2, CYP2C19 ve CYP3A4'ün indüktörü de değildir.

Sağlıklı gönüllülere 75 mg radyoaktif işaretlenmiş doz uygulandıktan sonra sinakalset önce oksidasyon takiben konjugasyon ile yoğun bir şekilde metabolize edilmiştir.

Eliminasyon:

Metabolitlerin renal atılımı radyoaktivite eliminasyonunun esas yolu olmuştur. Dozun yaklaşık % 80'i idrarda, % 15'i ise feçeste toparlanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sinakalsetin EAA ve C_{max} değerleri günde tek doz 30 ile 180 mg doz aralığında lineer olarak artmıştır. 200 mg üzerindeki dozlarda muhtemelen çözünme yetersizliğine bağlı olarak emilim doygunluğa ulaşmaktadır. Sinakalsetin farmakokinetiği zamanla değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Sinakalsetin farmakokinetiğinde yaşa bağlı klinik açıdan anlamlı farklılıklar yoktur.

Böbrek yetersizliği:

Sinakalsetin hafif, orta ve şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda ve hemodiyaliz ya da periton diyalizi olanlardaki farmakokinetik profili sağlıklı gönüllülerdeki ile karşılaştırılabilir durumdadır.

Karaciğer yetersizliği:

Hafif karaciğer bozukluğu sinakalset farmakokinetiğini farkedilir şekilde etkilemez. Normal karaciğer fonksiyonu olan bireylerle karşılaştırıldığında, sinakalsetin ortalama EAA değerleri orta derecede karaciğer bozukluğu olanlarda yaklaşık 2 kat daha yüksek, şiddetli bozukluğu olanlarda ise yaklaşık 4 kat daha yüksektir. Sinakalsetin ortalama yarılanma ömrü, orta derecede ve şiddetli karaciğer bozukluğu olanlara sırasıyla % 33 ve % 70 oranında uzamıştır. Sinakalsetin protein bağlanması karaciğer fonksiyon bozukluğundan etkilenmez. Doz titrasyonu her bir bireyde güvenilirlik ve etkinlik parametrelerine dayanarak yapıldığından karaciğer bozukluğu olanlarda ilave doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız bölüm 4.2 ve 4.4).

Cinsiyet:

Kadınlarda sinakalsetin klirensi erkeklerden daha düşük olabilir. Dozlar her bir birey için titre edildiğinden cinsiyete dayanarak ilave doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Sinakalsetin farmakokinetiği, diyaliz alan, kronik böbrek rahatsızlığı olan 12 pediyatrik hastada (6-17 yaş) 15 miligramlık tek bir oral dozu takiben çalışılmıştır. Ortalama AUC ve C_{max} değerleri (sırasıyla, 23.5 (7.22 ile 77.2 aralığında) ng*hr/ml ve 7.26 (1.80 ve 17.4 aralığında) ng/ml), sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan tek bir çalışmada 30 miligramlık tek bir dozun uygulanmasını takiben elde edilen ortalama AUC ve C_{max} değerlerinin yaklaşık olarak %30'u içerisinde olmuştur (sırasıyla, 33.6 (4.75 ile 66.9 aralığında) ng*hr/ml ve 5.42

(1.41 ile 12.7 aralığında) ng/ml). Pediyatrik hastalara ait verilerin sınırlı düzeyde olması nedeniyle, uygulanan belirli bir doz sinakalset için, daha hafif/ daha genç hastaların, daha ağır/ daha yaşlı pediyatrik hastalara kıyasla daha fazla maruz kalma potansiyeli bertaraf edilmemelidir. Pediyatrik hastalarda, çoklu dozlardan sonraki farmakokinetik araştırılmamıştır.

Sigara içmek:

Muhtemelen CYP1A2 ilişkili metabolizma indüksiyonuna bağlı olarak sinakalsetin klerensi sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksektir. Eğer bir hasta sigara içmeye başlar ya da sigara içmeyi bırakırsa, sinakalset plazma düzeyi değişebilir ve doz ayarlaması gerekebilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sinakalset EAA değerlerine dayanarak sekonder HPT'deki maksimum insan dozunun (180 mg/gün) 0.4 katı olarak verildiğinde tavşanlarda teratojenik değildi. Sıçanlardaki non teratojenik doz EAA değerlerine dayanarak sekonder HPT için maksimum dozun 4.4 katı idi. 180 mg/gün olan insan dozunun 4 katına maruz kalan erkek ve dişilerde fertilité üzerine etki olmamıştır (günde 360 mg'lık maksimum klinik dozun uygulandığı küçük hasta popülasyonunda güvenlik aralığı yukarıda verilenin yaklaşık olarak yarısı olacaktır).

Gebe sıçanlarda, en yüksek dozlarda vücut ağırlığı ve besin tüketiminde hafif azalma olmuştur. Şiddetli hipokalsemi oluşturan dozlarda sıçanlarda fetal ağırlığın azaldığı görülmüştür. Sinakalsetin tavşanlarda plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

Sinakalset herhangi bir genotoksik ya da karsinojenik potansiyel göstermemiştir. Hayvan çalışmalarında gözlenen hipokalsemiye bağlı doz sınırlaması nedeniyle toksikoloji çalışmalarındaki güvenlik sınırları küçüktür. Katarakt ve lens opasitesi rodentlerde yapılan mükerrer doz toksikoloji ve karsinojenite çalışmalarında gözlenmiştir ama köpekler ve maymunlar ya da katarakt oluşumunun takip edildiği klinik çalışmalarda bu durum gözlenmemiştir. Rodentlerde kataraktın hipokalseminin sonucu olduğu bilinmektedir.

In vitro çalışmalarda, serotonin taşıyıcıları ve K_{ATP} kanalları için IC_{50} değerleri aynı deneysel koşullarda kalsiyum algılayan reseptörlerin EC_{50} değerlerinden sırasıyla 7 ve 12 kat daha yüksektir. Klinik önemi bilinmemekle birlikte sinakalsetin bu ikincil hedefler üzerinde etkime potansiyeli tümüyle dışlanamaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Pre jelatinize mısır (nişasta)

Mikrokristal selülöz

Povidon

Krospovidon

Magnezyum stearat

Kolloidal anhidroz silika

Kaplama maddesi: Karnauba parafin, Opadry II green (laktöz monohidrat, hipromellöz, titanyum dioksit (E171), gliserol triasetat, FD&C mavisi (E132), sarı demir oksit (E172), Opadry clear (Hipromellöz, makrogol).

6.2 Geçimsizlikler

Uygun değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tablet içeren ambalajda.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti

Ayazağa Mahallesi Meydan Sok. No: 1

Beybi Giz Plaza K:26 Maslak İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

130/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

19.09.2011