KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİNESET 60 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 60 mg sinakalsete eşdeğer 66.12 mg sinakalset HCl içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)…..…….3,528 mg
Tatrazine (E102)……...0,316 mg
Sunset Sarısı (E110)…….0,189 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Yeşil renkli, oval, bir yüzünde "60" baskısı olan, diğer yüzü düz, bikonveks film tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

CİNESET, tedavi şemasının bir bölümü olarak uygun şekilde, fosfat bağlayıcılar ve/veya vitamin D sterolleri 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 veya 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. CİNESET 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 CİNESET dozundan en az 12 saat sonra değerlendirilmelidir. Güncel tedavi rehberleri referans alınmalıdır.

PTH, CİNESET 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 biyointakt PTH (biPTH) kullanılabilir; CİNESET tedavisi iPTH ile biPTH arasındaki ilişkiyi bozmaz.

Doz titrasyonu sırasında, CİNESET 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 (Bkz Bölüm 4.4.).

Paratiroid Karsinomu ve Primer Hiperparatiroidizm

Erişkinler ve yaşlılar (65 yaş üzeri)

CİNESET'in erişkinlerde önerilen başlangıç dozu günde iki kez 30 mg'dır. Serum kalsiyum konsantrasyonunu normalin üst sınırına ya da onun altına düşürmek için, CİNESET 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.

CİNESET 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 CİNESET dozuna titrasyon yapıldıktan sonra serum kalsiyumu periyodik olarak izlenmeli, eğer serum kalsiyumunda klinik açıdan anlamlı azalmalar sürdürülemezse CİNESET tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir (Bkz Bölüm 5.1.).

Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır. Yapılan çalışmalar, yiyeceklerle birlikte alındığında sinakalsetin biyoyararlanımının arttığını göstermiştir, bu nedenle CİNESET'in yiyeceklerle birlikte veya bir öğünden hemen sonra alınması tavsiye edilmektedir (Bkz Bölüm 5.2.). Tabletler bütün olarak alınmalı ve bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Pediyatrik popülasyon:
Etkililik ve güvenliliğe ilişkin verilerin yeterli olmaması nedeniyle, CİNESET, 18 yaş altında çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmak üzere endike değildir (Bkz Bölüm 5.2.).

Geriyatrik popülasyon:
65 yaşından büyük ya da küçük hastalar arasında sinakalsetin etkililiği ve güvenliliği açısından bir fark gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serum kalsiyumu

CİNESET tedavisi serum kalsiyumu normal sınırların altındaki (albumine göre düzeltilmiş) hastalarda başlatılmamalıdır.

CİNESET ile tedavi edilmiş yetişkin ve pediyatrik hastalarda hipokalsemi ile ilişkili hayatı tehdit eden olaylar ve ölümcül sonuçlar bildirilmiştir. Hipokalseminin belirtileri arasında parestezi, miyalji, kramp, tetani ve konvülsiyonlar yer alabilir. Serum kalsiyum düzeyindeki azalmalar ayrıca QT intervalinin uzamasına neden olarak, hipokalsemiye sekonder ventriküler aritmiye yol açma potansiyeline sahiptir. Sinakalset tedavisi alan hastalarda QT uzaması ve ventriküler aritmi vakaları bildirilmiştir (Bkz Bölüm 4.8.). Bilinen konjenital uzun QT sendromu izlenen veya QT uzamasına neden olduğu bilinen tıbbi ürünleri kullanan hastalar gibi QT uzamasına ilişkin diğer risk faktörleri bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Sinakalset serum kalsiyumunu düşürdüğü için hastalar hipokalsemi gelişimi açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir (Bkz Bölüm 4.2.). Serum kalsiyumu, CİNESET ile tedaviye başladıktan sonra veya doz ayarlaması yapıldıktan sonra l hafta içerisinde ölçülmelidir.
İdame dozu belirlendikten sonra, serum kalsiyumu yaklaşık olarak her ay ölçülmelidir.

Serum kalsiyum düzeyleri 8.4 mg/dl'nin (2.1 mmol/l) altına düştüğünde ve/veya hipokalsemi semptomları meydana geldiğinde aşağıdaki yönetimin uygulanması önerilmektedir:

Serum kalsiyum değeri veya hipokalsemi klinik semptomları	**Öneriler**
< 8.4 mg/dl (2.l mmol/l) ve > 7.5 mg/dl (1.9 mmol/l), veya hipokalsemi klinik semptomlarının varlığında	Klinik kanıya göre, serum kalsiyum düzeyini arttırmak için kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar, vitamin D sterolleri ve/veya diyaliz sıvısı kalsiyum konsantrasyonlarının ayarlanması serum kalsiyumunu yükseltmek için kullanılabilir.
< 8.4 mg/dl (2.1 mmol/l) ve > 7.5 mg/dl (1.9 mmol/l), veya serum kalsiyum düzeyini arttırmaya yönelik girişimlere rağmen devam eden hipokalsemi semptomları	CİNESET dozunu azaltınız veya kesiniz.
≤ 7.5 mg/dl (1.9 mmol/l) veya devam eden hipokalsemi semptomları ve vitamin D arttırılamıyor	Serum kalsiyum düzeyleri 8.0 mg/dl'ye (2.0 mmol/l) ulaşıncaya kadar ve/veya hipokalsemi

	semptomları düzelene kadar CİNESET uygulamasını kesiniz. Tedaviye CİNESET'in sonraki en düşük dozu kullanılarak başlanılmalıdır.

Diyaliz alan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, CİNESET uygulanan hastaların yaklaşık %30'unda 7.5 mg/dl'den (1.9 mmol/l) düşük en az bir serum kalsiyum değeri olmuştur.

Sinakalsetin, diyaliz almayan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımı endike değildir. Araştırmaya yönelik çalışmalar, sinakalsetle tedavi edilen ve diyaliz almayan kronik böbrek hastalığı olan hastaların, sinakalsetle tedavi edilen ve diyaliz alan kronik böbrek hastalığı olan hastalara kıyasla, hipokalsemi açısından artmış bir risk altında olduğunu göstermiştir (serum kalsiyum düzeyleri < 8.4 mg/dl [2.1 mmol/l]), ki bu başlangıç döneminde kalsiyum düzeylerinin daha düşük olmasına ve/veya rezidüel böbrek fonksiyonuna bağlı olabilir.

Nöbetler

Klinik çalışmalarda, sinakalset ile tedavi edilen hastaların %1.4'ünde plasebo uygulananların ise %0.7'sinde nöbetler gözlenmiştir. Nöbet oranları arasındaki farkın temeli bilinmemekle birlikte nöbet eşiği, serum kalsiyum düzeyindeki önemli azalmalarla düşmüştür.

Hipotansiyon ve/ veya kötüye giden kalp yetmezliği

Pazarlama sonrası güvenlik sürveyanslarında, 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.

Genel

Eğer PTH düzeyleri, iPTH "assay" ile normal üst sınırın 1.5 katı altında olacak şekilde kronik olarak baskılanırsa adinamik kemik hastalığı gelişebilir. CİNESET ile tedavi edilen hastalarda eğer PTH düzeyleri önerilen hedef sınırların altına inerse, CİNESET 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 sinakalset ile tedavi edilen hastalarda %31.3 oranında plasebo uygulanan hastalarda ise %16.3 oranında azalmıştır. Bu çalışmanın, açık etiketli bir çalışma ile genişletilmiş sonuçları, sinakalset 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, CİNESET bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve tedavi yakından takip edilmelidir (Bkz Bölüm 4.2. ve 5.2.).

Laktoz

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

İçeriğindeki yardımcı maddelerden tartrazine (E102) ve sunset sarısı (E110), alerjik reaksyonlara sebep olabilir.

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. CİNESET 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, CİNESET dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz Bölüm 4.4.).

In vitro veriler sinakalsetin kısmen CYP1A2 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir. Sigara içmek CYP1A2'yi indüklemektedir; sigara içenlerde sinakalset 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.

Sevelamer:
Sevelamerin (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. CİNESET ile birlikte uygulandığında baskın bir şekilde CYP2D6 tarafından metabolize edilen, bireysel olarak dozu titre edilen, terapötik endeksi dar (örn. flekainid,

propefenon, metoprolol, desipramin, nortriptilin, klomipramin) maddelerin dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz 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 olmadığında işaret etmektedir.

Midazolam:
Sinakalsetin (90mg), 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 güvenliliğine ilişkin verilerin yeterli olmaması nedeniyle, CİNESET, çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmak üzere endike değildir (Bkz Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
CİNESET'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Sinakalsetin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerine doğrudan zararlı etki göstermemektedir. Maternal toksisite ile ilişkili dozlarda sıçanlarda fetal vücut ağırlığındaki azalma dışında, tavşanlarda ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda hiçbir embriyonal/fetal toksisite görülmemiştir. Sinakalsetin gebelik döneminde ancak, potansiyel faydası fötüs üzerindeki potansiyel riskinden fazlasıyla kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sinakalsetin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sinakalset emziren sıçanlarda süt/plazma oranı yüksek olacak bir şekilde sütle atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya CİNESET tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin dikkatli fayda/risk değerlendirmesinden sonra karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan çalışmalarında, 180 mg/gün'lük 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 (Bkz Bölüm 4.8.).

4.8. İstenmeyen etkiler

a) Güvenlilik profilinin özeti
Sekonder hiperparatiroidizm, paratiroid karsinomu ve primer hiperparatiroidizm

Plasebo kontrollü çalışmalarda ve tek kollu çalışmalarda sinakalset alan hastalardan elde edilen verilere göre en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar bulantı ve kusmadır. Bulantı ve kusmanın hastaların çoğunluğunda hafif ila orta şiddette ve geçici nitelikte olduğu görülmüştür. İstenmeyen etkilere bağlı olarak tedavinin kesilmesi başlıca bulantı ve kusmadan kaynaklanmıştır.

b) Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Eldeki verilerin nedensellik açısından en iyi şekilde değerlendirilmesi sonucunda plasebo kontrollü çalışmalarda ve tek kollu çalışmalarda sinakalset tedavisiyle ilişkisi en azından muhtemel olduğu kabul edilerek tanımlanan advers reaksiyonlar, izleyen sınıflama kullanılarak aşağıda listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kontrollü klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden edinilen advers reaksiyon insidansı şu şekildedir:

MedDRA sistem organ sınıfı	**Hasta insidansı**	**Advers reaksiyonlar**
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın*	Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Anoreksi
	Yaygın	İştah azalması
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Nöbetler**
	Yaygın	Baş dönmesi
	Yaygın	Parestezi
	Yaygın	Baş ağrısı
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor*	Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi**

	Bilinmiyor*	Hipokalsemiye sekonder QT uzaması ve ventriküler aritmi**
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu
	Yaygın	Dispne
	Yaygın	Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı
	Çok yaygın	Kusma
	Yaygın	Dispepsi
	Yaygın	Diyare
	Yaygın	Abdominal ağrı
	Yaygın	Abdominal ağrı-üst
	Yaygın	Konstipasyon
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın	Döküntü
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Yaygın	Miyalji
	Yaygın	Kas spazmları
	Yaygın	Sırt ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Asteni
Araştırmalar	Yaygın	Hipokalsemi**
	Yaygın	Hipokalsemi
	Yaygın	Testosteron düzeylerinde azalma**

* Bkz Bölüm c) Seçili advers reaksiyonların tanımı
** Bkz Bölüm 4.4

c) Seçili advers reaksiyonların tanımı

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

CİNESET'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında anjiyoödem ve ürtikeri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları tanımlanmıştır. Anjiyoödem ve ürtiker dahil, her bir tercih edilen terimin sıklığı eldeki verilerden hareketle tahmin edilememektedir.

Hipotansiyon ve/veya kalp yetmezliğinin kötüleşmesi

Pazarlama sonrası güvenlilik sürveyanslarında, sinakalsetle tedavi gören kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, idyosenkratik hipotansiyon ve/veya kalp yetmezliğinin kötüleştiği olgular bildirilmiş olup bunların sıklığı eldeki verilerden hareketle tahmin edilememektedir.

Hipokalsemiye sekonder QT uzaması ve ventriküler aritmi

CİNESET'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında hipokalsemiye sekonder QT uzaması ve ventriküler aritmi bildirilmiş olup, bunların sıklığı eldeki verilerden hareketle tahmin edilememektedir (Bkz Bölüm 4.4).

d) Pediyatrik popülasyon

CİNESET'in pediyatrik hastalarda kullanımı endike değildir. CİNESET'in pediyatrik popülasyondaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Şiddetli hipokalsemili bir pediyatrik klinik araştırma hastasında, bir ölümcül bulgu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

CİNESET'in 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum homeostazı, 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.

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

Sekonder hiperparatiroidizm
6 aylık çift-kör, plasebo kontrollü üç 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 düzeyi iPTH konsantrasyonları sinakalset ve plasebo grupları için sırasıyla 733 ve 683 pg/ml (77.8 ve 72.4 pmol/l) idi. Çalışma başlangıcında, hastaların %66'sı vitamin D sterolleri, %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 ≤250 mg (≤26.5 pmol/l) 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 ≥ %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 alkalin 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 (SDBH) olan ve sekonder hiperparatiroidili hastalardakine benzer bir düzeye kadar azalttığını göstermektedir. Ancak, böbrek yetmezliği olan prediyaliz hastalarında etkililik, güvenlilik, optimum doz ve tedavi hedefleri belirlenmemiştir. Bu çalışmalar, sinakalsetle tedavi edilen, diyaliz almayan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hipokalsemi riskinin, diyaliz alan son dönem böbrek hastalığı olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir, ki bu da başlangıç kalsiyum düzeylerinin daha düşük olmasına ve/veya rezidüel böbrek fonksiyonuna bağlı olabilir.

EVOLVE (Evaluation Of Cinacalcet HCI Therapy to Lower CardioVascular Events-Kardiyovasküler Olayları Azaltmak için Sinakalset HCl Tedavisinin Değerlendirilmesi), sekonder HPT'li ve diyaliz alan kronik böbrek hastası olan 3,883 hastada tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olay riskinin azaltılması için plaseboya karşı sinakalset HCl'nin değerlendirildiği randomize, çift kör klinik çalışma idi. Çalışma tüm nedenlere bağlı mortalitede veya miyokard enfarktüsü, stabil olmayan anjinaya bağlı hastaneye yatış, kalp yetmezliği veya periferik vasküler olayı içeren kardiyovasküler olaylarda azalmayı göstermek olan primer amacını karşılamamıştır (HR 0.93; %95 GA: 0.85, l.02; p=0.112). Sekonder analizde başlangıç özelliklerine göre düzeltmeden sonra primer birleşik sonlanım noktası için HR 0.88; %95 GA: 0.79, 0.97 olmuştur.

Paratiroid Karsinomu ve Primer Hiperparatiroidizm

Bir çalışmada, 46 hasta (29'u 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 onsekizinde (%62) ve primer HPT'li 17 hastadan 15'inde (88%) serum kalsiyumunda ≥1 mg/dl (≥ 0.25 mmol/l) azalma sağlanmıştır.

28 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, düzeltilmiş total serum kalsiyumu > 11.3 mg/dl (2.82 mmol/l) ancak ≤ 12.5 mg/dl (3.2 mmol/l) esas alınarak paratiroidektomi kriterlerini karşılayan, ancak paratiroidektomi yapılması mümkün olmayan primer HPT'li 67 hasta dahil

edilmiştir. Sinakalset günde iki kez 30 mg doz olarak başlatılmıştır ve düzeltilmiş total serum kalsiyum konsantrasyonunun normal aralık içersinde korunması amacıyla titre edilmiştir. Sinakalset tedavisi alan hastaların plasebo tedavi alan hastalara (sırasıyla %75.8'e karşı %0 ve %84.8'e karşı %5.9) kıyasla anlamlı derecede yüksek yüzdesi ortalama düzeltilmiş total serum kalsiyum konsantrasyonunu ≤ 10.3 mg/dl (2.57 mmol/l)'ye ulaşmıştır ve ortalama düzeltilmiş serum kalsiyum konsantrasyonu başlangıca göre ≥ 1 mg/dl (0.25 mmol/l) azalmıştır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Sinakalset oral yoldan uygulandıktan sonra maksimum konsatrasyona yaklaşık 2-6 saat sonra erişilir.

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

200 mg'ın üzerindeki dozlarda, emilim büyük olasılıkla düşük çözünürlük nedeniyle doygunluğa ulaşmıştır.

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

Emilimden sonra, sinakalset konsantrasyonları başlangıç yarı ömrü yaklaşık 6 saat ve terminal yarı ömrü 30 ila 40 saat olacak şekilde bifazik bir şekilde azalmıştır. Sinakalsetin kararlı durum düzeylerine minimal birikim ile 7 gün içinde ulaşılmıştır. Sinakalsetin farmakokinetiği zaman içinde değişmemektedir.

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.

Eliminasyon:
75 mg radyoişaretli dozun sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra sinakalset, oksidasyon ve takiben konjugasyon aracılığıyla hızlı ve yoğun bir şekilde metabolize edilmiştir. Metabolitlerin böbrek yoluyla eliminasyonu, radyoaktivitenin temel eliminasyon yolu olmuştur. Dozun yaklaşık %80'i idrarda ve %15'i feçeşte ortaya çıkmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sinakalsetin EAA (Eğri Altındaki Alan) ve C_{max} değerleri günde tek doz 30 ile 180 mg doz aralığında lineer olarak artmıştır.

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişki(ler)
Doz uygulamasından kısa bir süre sonra PTH, sinakalsetin C_{max}'ına tekabül edecek şekilde dozdan yaklaşık 2 ila 6 saat sonra en düşük noktaya ulaşmak üzere azalmaya başlar. Bundan sonra sinakalset düzeyleri düşmeye başladıkça dozdan sonraki 12. saate kadar PTH düzeyleri artış gösterir ve bunu takiben PTH baskılanması, günde bir kere doz uygulaması aralığının sonunda hemen hemen sabit kalır. Sinakalset klinik çalışmalarında, PTH düzeyleri doz uygulama aralığının sonunda ölçülmüştür.

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 güvenlilik ve etkililik parametrelerine dayanarak yapıldığından karaciğer bozukluğu olanlarda ilave doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4.).

Cinsiyet:
Kadınlarda sinakalsetin klerensi 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 hastalığı olan 12 pediyatrik hastada (6-17 yaş) 15 mg tek oral dozu takiben çalışılmıştır. Ortalama EAA 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 mg tek dozun uygulanmasını takiben elde edilen ortalama EAA ve Cmax 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 Kullanımı:

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 fertilite 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 fötal 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 tekrarlanan doz toksikolojisi 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

Prejelatinize nişasta
Mikrokristalin selüloz PH 102
L-Hidroksipropil selüloz-LH 11
Krospovidon (Polyplasdone XL 10)
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Kaplama maddesi: Opadry II Green 32F210000 (Hipromelloz, laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı), titanyum dioksit, makrogol/PEG, indigo carmine, tartrazine (E102), sunset sarısı (E110)), Opadry Clear 03F190003 (hipromelloz, makrogol/PEG)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/ ACLAR -ALU folyo blisterlerde, 28 film tablet olarak ambalajlanmıştır.

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

-

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ