

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parsabiv 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań
Parsabiv 5 mg roztwór do wstrzykiwań
Parsabiv 10 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Parsabiv 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 2,5 mg etelkalcetydu (w postaci chlorowodoru) w 0,5 ml roztworu.
Każdy mililitr zawiera 5 mg etelkalcetydu.

Parsabiv 5 mg roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 5 mg etelkalcetydu (w postaci chlorowodoru) w 1 ml roztworu.
Każdy mililitr zawiera 5 mg etelkalcetydu.

Parsabiv 10 mg roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 10 mg etelkalcetydu (w postaci chlorowodoru) w 2 ml roztworu.
Każdy mililitr zawiera 5 mg etelkalcetydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Parsabiv jest wskazany do stosowania w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u hemodializowanych dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka etelkalcetydu to 5 mg, podawane we wstrzyknięciu bezpośrednim (bolusie) 3 razy w tygodniu. Przed podaniem pierwszej dawki produktu Parsabiv, zwiększeniem dawki lub wznowieniem podawania produktu po wstrzymaniu dawkowania, skorygowane stężenie wapnia w surowicy powinno być co najmniej w dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych (patrz także informacje dotyczące dostosowania dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy). Produktu Parsabiv nie należy podawać częściej niż 3 razy w tygodniu.

Zwiększanie dawki

Dawki produktu Parsabiv należy dostosować indywidualnie w zakresie od 2,5 mg do 15 mg. Dawkę można zwiększyć o 2,5 mg lub 5 mg nie częściej niż raz na 4 tygodnie, maksymalnie do dawki wynoszącej 15 mg 3 razy w tygodniu, w celu osiągnięcia pożądanego docelowego stężenia hormonu przytarczyc (PTH).

Dostosowanie dawki na podstawie stężenia PTH

Stężenie PTH należy oznaczać po upływie 4 tygodni od daty rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki produktu Parsabiv oraz mniej więcej co 1-3 miesiące w czasie leczenia podtrzymującego. Dostosowanie dawki może być konieczne w dowolnym momencie w trakcie leczenia, w tym w fazie leczenia podtrzymującego.

Jeśli stężenie PTH jest mniejsze niż 100 pg/ml (10,6 pmol/l), należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie produktu na pewien czas. Jeśli po zmniejszeniu dawki stężenie PTH nie powróci do wartości większej niż 100 pg/ml, dawkowanie należy przerwać. U pacjentów, u których przerwano dawkowanie należy wznowić podawanie produktu Parsabiv w mniejszej dawce po powrocie stężenia PTH do wartości > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) oraz skorygowanego stężenia wapnia w surowicy przed dializą do wartości $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l). Jeśli ostatnia dawka podana pacjentowi wynosiła 2,5 mg, można wznowić podawanie produktu Parsabiv w dawce 2,5 mg, jeśli stężenie PTH jest większe niż 300 pg/ml (31,8 pmol/l) i ostatnio oznaczone stężenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy przed dializą wynosiło $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Dodatkowe zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku małego stężenia wapnia podano w tabeli poniżej.

Parsabiv może być stosowany w ramach schematu leczenia uwzględniającego podawanie związków wiążących fosforany i (lub) pochodnych sterolowych witaminy D, jeśli wskazane (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki na podstawie stężenia wapnia w surowicy

Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć w ciągu 1 tygodnia od daty rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki produktu Parsabiv. Po ustaleniu schematu leczenia podtrzymującego u pacjenta skorygowane stężenie wapnia w surowicy należy oznaczać mniej więcej co 4 tygodnie. W badaniach klinicznych stężenie wapnia całkowitego w surowicy oznaczano za pomocą modułowych analizatorów firmy Roche. Dolna granica zakresu prawidłowych wartości skorygowanego stężenia wapnia w surowicy wynosiła 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). W innych metodach oznaczeń laboratoryjnych punkty odcięcia dla dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych mogą być inne.

W przypadku znaczącego zmniejszenia skorygowanego stężenia wapnia w surowicy poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych i (lub) wystąpienia objawów hipokalcemii zaleca się następujący sposób postępowania:

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub objawy kliniczne hipokalcemii*:	Zalecenia
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) oraz $\geq 7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none">• W przypadkach wskazanych ze względów klinicznych:<ul style="list-style-type: none">- należy rozpocząć podawanie suplementów wapnia, związków wiążących fosforany zawierających wapń i (lub) pochodnych sterolowych witaminy D, albo zwiększyć ich dawki;- należy zwiększyć stężenie wapnia w płynie dializacyjnym;- należy rozważyć zmniejszenie dawki Parsabiv.

Skorygowane stężenie wapnia w surowicy lub objawy kliniczne hipokalcemii*:	Zalecenia
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) lub objawy hipokalcemii	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać podawanie produktu Parsabiv do czasu uzyskania skorygowanego stężenia wapnia w surowicy $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) i ustąpienia objawów hipokalcemii (jeśli są obecne). • W przypadkach wskazanych ze względów klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> - należy rozpocząć podawanie suplementów wapnia, związków wiążących fosforany zawierających wapń i (lub) pochodnych sterolowych witaminy D, albo zwiększyć ich dawki; - należy zwiększyć stężenie wapnia w płynie dializacyjnym. • Należy wznowić podawanie produktu Parsabiv w dawce mniejszej o 5 mg od podanej ostatnio dawki. Jeśli pacjentowi podano ostatnio dawkę 2,5 mg lub 5 mg, należy wznowić leczenie dawką 2,5 mg po uzyskaniu skorygowanego stężenia wapnia w surowicy $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) i ustąpieniu objawów hipokalcemii (jeśli są obecne).

* Stężenie wapnia całkowitego oznaczano za pomocą modułowego analizatora firmy Roche. W przypadku, gdy stężenie albumin jest mniejsze niż 4 g/dl, [Ca całkowity skorygowany (mg/dl) = Ca całkowity aktualny (mg/dl) + (4 - stężenie albumin [g/dl]) *0,8.

Zmiana leczenia z cynakalcetu na etelkalcetyd

Etelkalcetyd można zacząć stosować u pacjentów dopiero po upływie 7 dni od daty podania ostatniej dawki cynakalcetu i ustabilizowania skorygowanego stężenia wapnia w surowicy na poziomie odpowiadającym co najmniej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych (patrz punkt 5.1).

Pominięcie dawki

Jeśli pominięto zaplanowaną sesję hemodializy, nie należy podawać żadnych pominiętych dawek. Parsabiv należy podać w tej samej dawce podczas następnej sesji hemodializy. Jeśli pomijano dawki dłużej niż przez 2 tygodnie, wtedy Parsabiv należy podać w dawce 5 mg (lub 2,5 mg, jeśli taką dawkę podano ostatnio pacjentowi) i zwiększać dawkę do momentu osiągnięcia pożądanej wartości docelowej PTH.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku są takie same, jak u dorosłych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności etelkalcetydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Parsabiv podaje się do linii żyłnej obwodu dializatora na zakończenie sesji hemodializy podczas procedury płukania wstecznego krwi (ang. rinse-back) lub dożylnie po zakończeniu procedury płukania wstecznego krwi. W przypadku podawania produktu podczas procedury płukania wstecznego krwi, po wstrzyknięciu należy podać co najmniej 150 ml objętości płuczącej. Jeśli zakończono procedurę płukania wstecznego krwi, a Parsabiv nie został podany, można go wstrzyknąć dożylnie, a następnie podać co najmniej 10 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

Produktu leczniczego Parsabiv nie należy rozcieńczać.

Produkty lecznicze przeznaczone do podania drogą pozajelitową należy przed podaniem obejrzeć i sprawdzić, czy nie zawierają zanieczyszczeń stałych lub nie zmieniły zabarwienia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie należy podawać produktu Parsabiv, jeśli skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Nie należy rozpoczynać leczenia etelkalcetydem, jeśli skorygowane stężenie wapnia w surowicy jest poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych (patrz punkt 4.3).

Do możliwych objawów hipokalcemii zalicza się parestezje, bóle mięśni, skurcze mięśni i drgawki.

Etelkalcetyd powoduje zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy, dlatego pacjentom należy zalecić, aby w przypadku zauważenia objawów hipokalcemii zwrócili się o pomoc medyczną. Pacjentów należy również monitorować, czy nie występują u nich objawy hipokalcemii (patrz punkt 4.2). Stężenie wapnia w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu 1 tygodnia od daty rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki etelkalcetydu, a następnie oznaczać co 4 tygodnie w trakcie leczenia. W razie znaczącego klinicznie zmniejszenia skorygowanego stężenia wapnia w surowicy należy zastosować środki mające na celu zwiększenie stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.2).

Komorowe zaburzenia rytmu serca i wydłużenie odstępu QT w następstwie hipokalcemii

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy może spowodować wydłużenie odstępu QT prowadzące potencjalnie do wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia etelkalcetydem należy ściśle monitorować stężenie wapnia w surowicy u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, u pacjentów, u których w przeszłości wykazano wydłużenie odstępu QT, u pacjentów, u których w rodzinie występował zespół wydłużonego odstępu QT lub stwierdzono nagły zgon sercowy, a także inne zaburzenia predysponujące do wydłużenia odstępu QT i wystąpienia arytmii komorowej.

Drgawki

U pacjentów leczonych etelkalcetydem zgłaszano przypadki występowania drgawek (patrz punkt 4.8). W przypadku istotnego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy próg drgawkowy może być obniżony. W trakcie leczenia etelkalcetydem należy ściśle monitorować stężenie wapnia w surowicy u pacjentów, u których w przeszłości występowały zaburzenia drgawkowe.

Nasilenie niewydolności serca

Zmniejszenie wydolności mięśnia sercowego, hipotensja i zastoinowa niewydolność serca mogą wiązać się z istotnym zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy. Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie w trakcie leczenia etelkalcetydem (patrz punkt 4.2), które może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy.

Podawanie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność, podając etelkalcetyd pacjentom otrzymującym jakiegokolwiek inne produkty lecznicze zmniejszające stężenie wapnia w surowicy. Należy ściśle monitorować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjentom otrzymującym etelkalcetyd nie należy podawać cynakalcetu. Jednoczesne podawanie obu produktów może spowodować wystąpienie ciężkiej hipokalcemii.

Adynamiczna choroba kości

Adynamiczna choroba kości może rozwinąć się, jeśli stężenie PTH jest długotrwale zmniejszone poniżej 100 pg/ml. Jeśli stężenie PTH zmniejszy się poniżej zalecanej wartości docelowej, należy zmniejszyć dawkę pochodnych sterolowych witaminy D i (lub) etelkalcetydu albo przerwać leczenie. Po przerwaniu leczenia można wznowić, podając mniejszą dawkę, aby utrzymać stężenie PTH w docelowym zakresie (patrz punkt 4.2).

Immunogenność

W badaniach klinicznych u 7,1% pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc leczonych etelkalcetydem nie dłużej niż przez 6 miesięcy wykazano obecność przeciwciał wiążących, a u 80,3% tych osób już wcześniej wykryto przeciwciała. Z wcześniejszą obecnością przeciwciał lub powstaniem przeciwciał skierowanych przeciwko etelkalcetydowi nie wiązały się żadne zmiany profilu farmakokinetycznego, odpowiedzi klinicznej ani profilu bezpieczeństwa.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych z etelkalcetydem nie jest znane.

W warunkach *in vitro* etelkalcetyd nie hamował ani nie indukował aktywności enzymów CYP450. Nie był także substratem w procesach metabolicznych zachodzących przy udziale enzymów CYP450. W warunkach *in vitro* etelkalcetyd nie był substratem białek będących transporterami wypływu i wychwyty; etelkalcetyd nie był także inhibitorem zwykłych białek transportujących.

Podawanie innych produktów leczniczych zmniejszających stężenie wapnia w surowicy (np. cynakalcetu i denosumabu) jednocześnie z etelkalcetydem może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokalcemii (patrz punkt 4.4). Pacjentom otrzymującym etelkalcetyd nie należy podawać cynakalcetu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania etelkalcetydu u kobiet w ciąży lub ilość tych danych jest ograniczona. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ produktu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W ramach ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu Parsabiv w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy etelkalcetyd przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane dotyczące szczurów wskazują na to, że etelkalcetyd przenika do mleka samic (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią. Po rozważeniu korzyści dla dziecka związanych z karmieniem piersią i korzyści dla matki wynikających z leczenia należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy raczej zaprzestać stosowania produktu Parsabiv / przerwać terapię.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu etelkalcetydu na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ produktu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Parsabiv nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pewne potencjalne objawy hipokalcemii mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bardzo częste działania niepożądane produktu Parsabiv to zmniejszenie stężenia wapnia we krwi (64%), wymioty (13%), skurcze mięśni (12%), biegunka (11%) i nudności (11%). U większości pacjentów były one słabo nasilone lub umiarkowanie ciężkie i miały charakter przemijający. Głównymi działaniami niepożądanymi stanowiącymi przyczynę rezygnacji z leczenia były: małe stężenie wapnia we krwi, nudności i wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej sklasyfikowano w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z grupą kontrolną oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość (w tym reakcje anafilaktyczne)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia wapnia we krwi ^{1,4}
	Często	Hipokalcemia ^{1,5} Hiperkaliemia ² Hipofosfatemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy Parestezje ³
	Niezbyt często	Drgawki ⁶
Zaburzenia serca	Często	Nasilenie niewydolności serca ¹ Wydłużenie odstępu QT ¹

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności Wymioty Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Skurcze mięśni
	Często	Ból mięśni

¹ Patrz punkt Opis wybranych działań niepożądanych.

² Hiperkaliemia obejmuje preferowane określenia: hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi.

³ Parestezje obejmują preferowane określenia: parestezje i niedoczulica.

⁴ Bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia poniżej 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) lub istotne klinicznie bezobjawowe zmniejszenie skorygowanego stężenia Ca w surowicy mieszczące się w zakresie od 7,5 do < 8,3 mg/dl (1,88 < 2,08 mmol/l) (wymagające leczenia).

⁵ Objawowe zmniejszenie skorygowanego stężenia Ca w surowicy < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

⁶ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

W większości przypadków bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia we krwi i objawowa hipokalcemia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. W połączonych badaniach z grupą kontrolną placebo u większego odsetka pacjentów z grupy leczonej produktem Parsabiv w porównaniu z pacjentami z grupy placebo stwierdzono przynajmniej raz skorygowane stężenie wapnia w surowicy < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6% Parsabiv; 3,1% placebo), < 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1% Parsabiv; 5,5% placebo) i < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv; 19,4% placebo). W tych badaniach 1% pacjentów z grupy leczonej produktem Parsabiv i 0% pacjentów z grupy placebo przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego jakim było małe stężenie wapnia w surowicy. Dodatkowe informacje dotyczące możliwych objawów hipokalcemii oraz monitorowania stężenia wapnia w surowicy, patrz odpowiednio punkty 4.4 i 4.2.

Wydłużenie odstępu QT w następstwie hipokalcemii

W połączonych badaniach z grupą kontrolną placebo u większego odsetka pacjentów z grupy leczonej produktem Parsabiv w porównaniu z pacjentami z grupy placebo stwierdzono maksymalne wydłużenie odstępu QTcF o > 60 milisekund w stosunku do wartości początkowej (1,2% Parsabiv; 0% placebo). Częstość występowania maksymalnego wydłużenia odstępu QTcF powyżej 500 milisekund ocenianego po rozpoczęciu badania przed dializą wyniosła 4,8% w grupie leczonej produktem Parsabiv i 1,9% w grupie placebo.

Nasilenie niewydolności serca

W połączonych badaniach z grupą kontrolną placebo częstość występowania zweryfikowanych przypadków zastoinowej niewydolności serca wymagających hospitalizacji wyniosła 2,2% w grupie leczonej produktem Parsabiv i 1,2% w grupie placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie etelkalcetydu może prowadzić do hipokalcemii - bezobjawowej lub z towarzyszącymi objawami klinicznymi i może wymagać leczenia. W przypadku przedawkowania należy sprawdzić stężenie wapnia w surowicy i obserwować pacjentów czy nie występują u nich objawy hipokalcemii (patrz punkt 4.4) oraz zastosować odpowiednie środki (patrz punkt 4.2). Parsabiv jest usuwany w czasie dializy, jednak nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania. W badaniach klinicznych produkt podawano bezpiecznie u pacjentów hemodializowanych w pojedynczych dawkach wynoszących do 60 mg i w dawkach wielokrotnych wynoszących maksymalnie do 22,5 mg 3 razy w tygodniu, na zakończenie sesji dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na homeostazę wapnia, preparaty przeciwpriżtarczycowe. Kod ATC: H05BX04

Mechanizm działania

Głównym czynnikiem regulującym wydzielanie PTH jest receptor wykrywający wapń (receptor wapniowy) znajdujący się na powierzchni głównych komórek gruczołu przytarczycowego. Etelkalcetyd jest syntetycznym peptydem kalcymimetycznym powodującym zmniejszenie wydzielania PTH w wyniku wiązania z receptorem rozpoznającym wapń i jego aktywacji. Zmniejszenie stężenia PTH wiąże się z jednoczesnym zmniejszeniem stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne

Po jednorazowym podaniu dożylnym 5 mg etelkalcetydu w bolusie, odnotowano szybkie zmniejszenie stężenia PTH w ciągu 30 minut po wstrzyknięciu, przy czym maksymalne zmniejszenia stężenia PTH utrzymywało się przez 1 godzinę zanim nastąpił powrót do wartości początkowej. Stopień i czas utrzymywania się redukcji stężenia PTH zwiększały się wprost proporcjonalnie do dawki. Zmniejszenie stężenia PTH korelowało ze stężeniem etelkalcetydu w osoczu u pacjentów hemodializowanych. Skutki zmniejszenia stężenia PTH utrzymywały się w całym trwającym 6 miesięcy okresie dawkowania, w którym etelkalcetyd podawany był dożylnie w bolusie 3 razy w tygodniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania z grupą kontrolną placebo

Przeprowadzono dwa trwające 6 miesięcy badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo, w których wzięli udział pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc i przewlekłą chorobą nerek hemodializowani 3 razy w tygodniu (n = 1023). Pacjentom podawano Parsabiv lub placebo w dawce początkowej wynoszącej 5 mg 3 razy w tygodniu na zakończenie sesji hemodializy, a następnie dawkę zwiększano do dawki maksymalnej wynoszącej 15 mg 3 razy w tygodniu co 4 tygodnie do 17. tygodnia badania w celu osiągnięcia docelowego stężenia PTH ≤ 300 pg/ml. Mediana średniej tygodniowej dawki produktu Parsabiv w okresie oceny skuteczności wynosiła 20,4 mg (6,8 mg na jedno podanie). U pacjentów z mniejszym stężeniem PTH w fazie przesiewowej zazwyczaj wymagane były mniejsze dawki produktu (mediana średniej dawki tygodniowej wynosiła odpowiednio 15,0 mg, 21,4 mg, 27,1 mg u pacjentów ze stężeniem PTH w fazie przesiewowej < 600 pg/ml, od 600 do ≤ 1000 pg/ml i > 1000 pg/ml). Stężenie wapnia w płynie dializacyjnym utrzymywane było na poziomie $\geq 2,25$ mEq/l.

W każdym badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w okresie oceny skuteczności (okres oceny skuteczności, zdefiniowanym jako okres liczony od 20. do 27. tygodnia włącznie) uzyskano zmniejszenie stężenia PTH o > 30% w stosunku do wartości początkowej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów ze średnim stężeniem PTH \leq 300 pg/ml w okresie oceny skuteczności oraz procentowa zmiana stężenia PTH, skorygowane stężenie wapnia w surowicy i fosforanów oraz zmiana iloczynu skorygowanego stężenia wapnia i fosforu (indeks Ca \times P) w okresie oceny skuteczności w stosunku do wartości początkowych.

W każdym badaniu dane demograficzne i początkowa charakterystyka pacjentów były podobne w obydwu grupach. Średni wiek pacjentów w tych 2 badaniach wyniósł 58,2 roku (zakres od 21 do 93 lat). Średnie (SE) początkowe stężenie PTH w tych 2 badaniach wyniosło 846,9 (21,8) pg/ml i 835,9 (21,0) pg/ml odpowiednio w grupie leczonej produktem Parsabiv i w grupie placebo, przy czym u około 21% uczestników włączonych do obydwu badań początkowe stężenie PTH było większe niż 1000 pg/ml. Średni czas hemodializoterapii przed przystąpieniem do badania wyniósł 5,4 roku, 68% pacjentów w momencie przystąpienia do badania otrzymywało pochodne sterolowe witaminy D, a 83% pacjentów otrzymywało związki wiążące fosforany.

W obydwu badaniach wykazano, że Parsabiv powodował zmniejszenie stężenia PTH, zmniejszając jednocześnie stężenie wapnia, fosforanów oraz indeks Ca \times P. Wyniki dotyczące wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych były istotne statystycznie i zgodne w obydwu badaniach, co potwierdzają dane przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2. Wpływ produktu Parsabiv na stężenie PTH, skorygowane stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforanów i indeks Ca \times P w trwających 6 miesięcy badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo

	Badanie 1		Badanie 2	
	Parsabiv (n = 254)	Placebo (n = 254)	Parsabiv (n = 255)	Placebo (n = 260)
PTH Pacjenci, u których w okresie oceny skuteczności uzyskano zmniejszenie stężenia PTH o > 30%, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Pacjenci, u których w okresie oceny skuteczności uzyskano stężenie PTH \leq 300 pg/ml, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Średnia procentowa zmiana w okresie oceny skuteczności, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Skorygowane stężenie wapnia w surowicy Średnia procentowa zmiana w okresie oceny skuteczności, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Stężenie fosforanów Średnia procentowa zmiana w okresie oceny skuteczności, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca \times P Średnia procentowa zmiana w okresie oceny skuteczności, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 w porównaniu z placebo

^b p = 0,003 w porównaniu z placebo

Parsabiv powodował zmniejszenie stężenia PTH niezależnie od tego, jakie było początkowe stężenie PTH, ile trwała dializoterapia i czy pacjent otrzymywał pochodne steroidowe witaminy D. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem PTH w fazie przesiewowej prawdopodobieństwo uzyskania stężenia PTH ≤ 300 pg/ml w okresie oceny skuteczności było większe.

Stosowanie produktu Parsabiv wiązało się ze zmniejszeniem stężenia markerów metabolizmu tkanki kostnej (frakcja kostna fosfatazy zasadowej i C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I) oraz czynnika wzrostu fibroblastów 23 (badawcze punkty końcowe) na zakończenie badania (27. tydzień) w porównaniu z placebo.

Badanie z grupą kontrolną leczoną aktywnie

Trwające 6 miesięcy badanie z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnie dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Parsabiv z cynakalcetem u 683 hemodializowanych pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i przewlekłą chorobą nerek. Schemat dawkowania produktu Parsabiv był zbliżony do schematu stosowanego w badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo (początkowa dawka wynosiła 5 mg; dawkę tę zwiększano co 4 tygodnie w zakresie od 2,5 mg do 5 mg do dawki maksymalnej wynoszącej 15 mg 3 razy w tygodniu). Początkowa dawka cynakalcetu wynosiła 30 mg na dobę. Dawkę tę zwiększano co 4 tygodnie o 30 mg lub 60 mg w stosunku do dawki uprzednio stosowanej, aż do dawki maksymalnej 180 mg na dobę, zgodnie z zaleceniami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego cynakalcet. Mediana średniej tygodniowej dawki produktu leczniczego Parsabiv w okresie oceny skuteczności wynosiła 15 mg (5,0 mg na jedno podanie), a dawka cynakalcetu wynosiła 360,0 mg (51,4 mg na jedno podanie). Pierwszorzędowym punktem końcowym był równoważny efekt dla odsetka pacjentów, u których w okresie oceny skuteczności (od 20. do 27. tygodnia) uzyskano zmniejszenie stężenia PTH o $> 30\%$ w stosunku do wartości początkowej. Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych ocenianych kolejno pod względem wykazania przewagi należały: odsetek pacjentów, u których w okresie oceny skuteczności uzyskano zmniejszenie średniego stężenia PTH o $> 50\%$ i $> 30\%$ w stosunku do wartości początkowej oraz średnia tygodniowa liczba dni, w których występowały nudności lub wymioty, w okresie pierwszych 8 tygodni. Średnie (SE) początkowe stężenie PTH wynosiło odpowiednio 1092,12 (33,8) i 1138,71 (38,2) pg/ml w grupie leczonej produktem Parsabiv i w grupie stosującej cynakalcet. Dane demograficzne i inne początkowe cechy pacjentów były podobne, jak w badaniach z grupą kontrolną placebo.

Parsabiv nie ustępował cynakalcetowi pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego i okazał się lepszy niż cynakalcet pod względem drugorzędowych punktów końcowych, czyli odsetka pacjentów, u których w okresie oceny skuteczności uzyskano zmniejszenie średniego stężenia PTH o $> 30\%$ w stosunku do wartości początkowej (68,2% Parsabiv i 57,7% cynakalcet; $p = 0,004$); oraz odsetka pacjentów, u których w okresie oceny skuteczności uzyskano zmniejszenie średniego stężenia PTH o $> 50\%$ w stosunku do wartości początkowej (52,4% Parsabiv i 40,2% cynakalcet; $p = 0,001$). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między dwiema grupami dotyczących drugorzędowego punktu końcowego, czyli średniej tygodniowej liczby dni, w których występują wymioty lub nudności, w okresie pierwszych 8 tygodni.

Badanie dotyczące zmiany schematu leczenia

Wyniki badania, w którym oceniano zmiany skorygowanego stężenia wapnia w surowicy po zmianie leczenia cynakalcetem na leczenie produktem Parsabiv, wskazują na to, że stosowanie produktu Parsabiv podawanego w dawce początkowej 5 mg można bezpiecznie rozpocząć po upływie 7 dni od daty zakończenia leczenia cynakalcetem pod warunkiem, że skorygowane stężenie wapnia w surowicy wynosi $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Przedłużenie badania z otwartą próbą

Przeprowadzono trwającą 52 tygodnie fazę przedłużenia badania z jednym ramieniem leczenia stanowiącą uzupełnienie opisanego powyżej badania z grupą kontrolną placebo i badania dotyczącego zmiany schematu leczenia w celu sporządzenia charakterystyki skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu Parsabiv u 891 hemodializowanych pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i przewlekłą chorobą nerek. Wszyscy uczestnicy otrzymywali Parsabiv w dawce początkowej wynoszącej 5 mg trzy razy w tygodniu. Dawkę produktu Parsabiv można było

zwiększyć w tygodniu 5., 9., 17., 25., 33., 41. i 49., maksymalnie do 15 mg w celu uzyskania docelowego stężenia PTH ≤ 300 pg/ml, przy skorygowanym stężeniu wapnia w surowicy utrzymującym się na stałym poziomie.

Pod koniec badania trwającego 52 tygodnie wykazano, że stosowanie produktu Parsabiv nie wiąże się z żadnymi nowymi zagrożeniami bezpieczeństwa, a wyniki leczenia utrzymują się, o czym świadczyło zmniejszenie stężenia PTH przed dializą o $> 30\%$ w stosunku do wartości początkowej u 2/3 pacjentów. Ponadto, Parsabiv spowodował zmniejszenie stężenia PTH przed dializą do ≤ 300 pg/ml u ponad 50% pacjentów, a także zmniejszenie średniego stężenia PTH, skorygowanego stężenia wapnia, skorygowanego stężenia wapnia \times P (Ca \times P) oraz stężenia fosforanów w stosunku do wartości początkowej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Parsabiv w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadczynności przytarczyc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

W modelu farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła około 796 l. Etelkalcetyd wiąże się w przeważającej części z albuminą osocza za pomocą odwracalnego wiązania kowalencyjnego. Stopień wiązania z białkami osocza za pomocą wiązań niekowalencyjnych jest mały, a wskaźnik frakcji niezwiązanej wynosi 0,53. Stosunek stężeń etelkalcetydu [^{14}C] we krwi i w osoczu wynosi 0,6.

Metabolizm

Etelkalcetyd nie jest metabolizowany przy udziale enzymów CYP450. Etelkalcetyd jest metabolizowany we krwi w reakcji odwracalnej wymiany mostków dwusiarczkowych z endogennymi grupami tiolowymi, w wyniku której powstają głównie formy sprzężone z albuminą osocza. Stężenie produktów biotransformacji w osoczu było około pięciokrotnie większe niż stężenie etelkalcetydu, a zmiany stężeń tych produktów zachodzące z upływem czasu były zbliżone do zmian stężenia etelkalcetydu. Aktywność głównego produktu biotransformacji (związanego z albuminą) była minimalna w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Trzykrotne w ciągu tygodnia podanie produktu dożylnie na zakończenie sesji hemodializy wiązało się z efektywnym okresem półtrwania wynoszącym od 3 do 5 dni. Etelkalcetyd jest szybko usuwany z organizmu u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast u osób z przewlekłą chorobą nerek wymagających hemodializ etelkalcetyd usuwany był głównie podczas hemodializy. Etelkalcetyd był usuwany skutecznie, przy czym wartość klirensu hemodializy wynosiła 7,66 l/godzinę. Po podaniu pojedynczej dawki etelkalcetydu znakowanego izotopem radioaktywnym u hemodializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i wtórną nadczynnością przytarczyc około 60% podanego etelkalcetydu [^{14}C] odzyskano w płynie dializacyjnym, a około 7% odzyskano łącznie w moczu i kale w okresie pobierania próbek trwającym 175 dni. Wewnątrzosobnicza zmienność klirensu ogólnoustrojowego u tych pacjentów wynosiła około 70%.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka etelkalcetydu jest liniowa i nie zmienia się z upływem czasu po podaniu dożylnym dawki pojedynczej (od 5 mg do 60 mg) i dawek wielokrotnych (od 2,5 mg do 20 mg) u hemodializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i wtórną nadczynnością przytarczyc. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w przypadku podawania etelkalcetydu dożylnie 3 razy w

tygodniu na koniec każdej sesji hemodializy trwającej 3–4 godziny, stężenie leku w osoczu osiągnęło poziom zbliżony do stanu stacjonarnego 4 tygodnie po podaniu dawki, przy czym współczynnik akumulacji stanowił 2-3-krotność.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki etelkalcetydu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek. Opisano parametry farmakokinetyczne etelkalcetydu u hemodializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Etelkalcetyd jest przeznaczony dla hemodializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Masa ciała, płeć, wiek, rasa

Nie obserwowano różnic parametrów farmakokinetycznych związanych z masą ciała, płcią, wiekiem ani rasą u badanych dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach przewidywany efekt farmakologiczny zmniejszenie stężenia PTH i wapnia we krwi obserwowano po ekspozycji podobnej do ekspozycji na dawki lecznicze. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy z towarzyszącym drżeniem, drgawkami i zmianami związanymi ze stresem obserwowano po ekspozycji podobnej do ekspozycji na dawki lecznicze. Skutki te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Etelkalcetyd wykazywał działanie mutagenne w niektórych szczepach bakterii (Ames), ale w badaniach genotoksyczności u ssaków w warunkach *in vitro* i *in vivo* lek nie okazał się genotoksyczny i dlatego uważa się, że nie ma działania genotoksycznego u ludzi. W badaniach rakotwórczości u myszy i szczurów nie stwierdzono zmian nowotworowych związanych z podawaniem etelkalcetydu, gdy ekspozycja była 0,4-krotnie większa niż ekspozycja na dawki lecznicze.

Nie wykazano wpływu etelkalcetydu na płodność szczurów u osobników płci męskiej i żeńskiej, gdy ekspozycja u zwierząt była maksymalnie 1,8-krotnie większa niż ekspozycja na dawki lecznicze u pacjentów otrzymujących etelkalcetyd w dawce wynoszącej 15 mg trzy razy w tygodniu.

Nie obserwowano żadnego wpływu na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików, gdy ekspozycja u zwierząt w okresie organogenezy była maksymalnie 1,8– do 4,3-krotnie większa niż ekspozycja na dawki lecznicze. W badaniach dotyczących rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów stwierdzono minimalne zwiększenie okołoporodowej śmiertelności potomstwa, opóźnienie akcji porodowej i przemijające osłabienie wzrostu pourodzeniowego związane z toksycznym wpływem hipokalcemii na matkę, drżeniem oraz zmniejszeniem masy ciała i spożycia pokarmu przez matkę, gdy ekspozycja była 1,8-krotnie większa niż ekspozycja na dawki lecznicze.

W badaniach u szczurów wykazano, że etelkalcetyd [¹⁴C] wydzielany jest do mleka samic w stężeniu zbliżonym do stężenia osocznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas bursztynowy
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (w celu dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po wyjęciu z lodówki:

- Parsabiv zachowuje trwałość maksymalnie przez łącznie 7 dni, jeśli jest przechowywany w oryginalnym opakowaniu. Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania.
- Po wyjęciu z oryginalnego opakowania Parsabiv zachowuje trwałość maksymalnie przez 4 godziny, jeśli jest zabezpieczony przed bezpośrednim dostępem promieniowania słonecznego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C).
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Parsabiv 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań

Fiolka przeznaczona do jednorazowego użycia (ze szkła typu I) z korkiem (z elastomeru laminowanego fluoropolimerem) i aluminiową uszczelką z przeciwpylową osłoną typu „flip-off”. Każda fiolka zawiera 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Parsabiv 5 mg roztwór do wstrzykiwań

Fiolka przeznaczona do jednorazowego użycia (ze szkła typu I) z korkiem (z elastomeru laminowanego fluoropolimerem) i aluminiową uszczelką z przeciwpylową osłoną typu „flip-off”. Każda fiolka zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Parsabiv 10 mg roztwór do wstrzykiwań

Fiolka przeznaczona do jednorazowego użycia (ze szkła typu I) z korkiem (z elastomeru laminowanego fluoropolimerem) i aluminiową uszczelką z przeciwpylową osłoną typu „flip-off”. Każda fiolka zawiera 2 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowania zawierające 1, 6, 12 i 42 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Parsabiv 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań

EU/1/16/1142/001 – 1 fiolka

EU/1/16/1142/002 – 6 fiolek

EU/1/16/1142/003 – 12 fiolek

EU/1/16/1142/004 – 42 fiołki

Parsabiv 5 mg roztwór do wstrzykiwań

EU/1/16/1142/005 – 1 fiolka

EU/1/16/1142/006 – 6 fiolek

EU/1/16/1142/007 – 12 fiolek

EU/1/16/1142/008 – 42 fiołki

Parsabiv 10 mg roztwór do wstrzykiwań

EU/1/16/1142/009 – 1 fiolka

EU/1/16/1142/010 – 6 fiolek

EU/1/16/1142/011 – 12 fiolek

EU/1/16/1142/012 – 42 fiołki

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.