

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Parsabiv[®], 2,5 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju

Parsabiv[®], 5 mg/1 mL, rastvor za injekciju

INN: etelkalcetid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Parsabiv, 2,5 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju

Jedna bočica sadrži 2,5 mg etelkalcetida (u obliku hidrohlorida) u 0,5 mL rastvora za injekciju. Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 5 mg etelkalcetida (u obliku hidrohlorida).

Parsabiv, 5 mg/1 mL, rastvor za injekciju

Jedna bočica sadrži 5 mg etelkalcetida (u obliku hidrohlorida) u 1 mL rastvora za injekciju. Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 5 mg etelkalcetida (u obliku hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistra i bezbojna tečnost, praktično bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Parsabiv je indikovano za lečenje sekundarnog hiperparatireoidizma (SHPT) kod odraslih pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (HBB) na terapiji hemodijalizom.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena početna doza etelkalcetida je 5 mg koja se primenjuje putem bolus injekcije 3 puta nedeljno. Pre primene prve doze leka Parsabiv, povećanja doze ili ponovnog uvođenja nakon prekida terapije korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu bi trebalo da bude na donjoj granici normalnih

vrednosti ili iznad nje (videti takođe prilagođavanja doze zasnovana na koncentracijama kalcijuma u serumu). Lek Parsabiv ne sme se primenjivati češće od 3 puta nedeljno.

Titracija doze

Lek Parsabiv je potrebno titrirati tako da doze budu između 2,5 mg i 15 mg u skladu sa individualnim potrebama. Doza se može povećavati postepeno za 2,5 mg ili 5 mg ne češće od jednom na svake 4 nedelje, do maksimalne doze od 15 mg 3 puta nedeljno kako bi se postigla željena ciljna vrednost koncentracije paratireoidnog hormona (PTH).

Prilagođavanja doze na osnovu koncentracije PTH

Koncentracije PTH bi trebalo meriti nakon 4 nedelje od započinjanja terapije ili prilagođavanja doze leka Parsabiv i približno na svakih 1-3 meseca tokom održavanja terapije. Prilagođavanje doze može biti neophodno u bilo kom trenutku tokom terapije, uključujući i fazu održavanja.

Ukoliko je koncentracija PTH manja od 100 pikogram/mL (10,6 pikomol/L), potrebno je smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju. Ukoliko se koncentracija PTH ne vrati na > 100 pikogram/mL nakon smanjenja doze, potrebno je prekinuti primenu leka. Za pacijente kod kojih je primena leka prekinuta, lečenje lekom Parsabiv je potrebno ponovo započeti sa manjom dozom nakon što se koncentracija PTH vrati na > 150 pikogram/mL (15,9 pikomol/L) a korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu (engl. *corrected calcium*, cCa) pre dijalize bude $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L). Ukoliko je poslednja doza leka koju je pacijent primio iznosila 2,5 mg, može se ponovo uvesti lek Parsabiv u terapiju u dozi od 2,5 mg ukoliko je koncentracija PTH > 300 pikogram/mL (31,8 pikomol/L), a najnovija vrednost cCa u serumu pre dijalize iznosi $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L).

Dodatne preporuke u vezi sa regulisanjem male koncentracije kalcijuma navedene su u tabeli u nastavku.

Lek Parsabiv se može primenjivati kao deo terapijskog režima koji uključuje vezivače fosfata i/ili sterole vitamina D, po potrebi (videti odeljak 5.1).

Propuštene doze

Ukoliko se propusti redovno zakazana terapija hemodijalizom, nemojte primenjivati nijednu propuštenu dozu. Lek Parsabiv bi trebalo primeniti prilikom naredne terapije hemodijalizom u istoj dozi. Ukoliko se propuste doze u periodu dužem od 2 nedelje, onda bi lek Parsabiv trebalo primeniti u dozi od 5 mg (ili 2,5 mg ukoliko je to poslednja primenjena doza kod pacijenta) i titrirati da bi se dostigla željena koncentracija PTH.

Prilagođavanja doze na osnovu koncentracije kalcijuma u serumu

Koncentraciju kalcijuma u serumu potrebno je izmeriti u roku od 1 nedelje od započinjanja terapije ili prilagođavanja doze leka Parsabiv. Nakon što se uspostavi faza održavanja kod pacijenta, korigovanu koncentraciju kalcijuma u serumu potrebno je meriti približno na svake 4 nedelje. Vrednost koncentracije ukupnog kalcijuma u serumu u ispitivanjima je merena pomoću modularnih analizatora proizvođača Roche. Donja granica opsega normalnih vrednosti korigovane koncentracije kalcijuma u serumu iznosila je 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L). Ostali laboratorijski testovi mogu imati drugačije granične vrednosti za donju granicu opsega normalnih vrednosti .

U slučaju da se jave klinički značajna smanjenja korigovanih vrednosti koncentracije kalcijuma u serumu ispod donje granice opsega normalnih vrednosti i/ili se jave simptomi hipokalcemije, preporučuje se regulisanje smanjene koncentracije kalcijuma u serumu na sledeći način:

Korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu ili klinički simptomi hipokalcemije*:	Preporuke
< 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) i ≥ 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je klinički indikovano: <ul style="list-style-type: none"> - započeti ili povećati unos suplemenata kalcijuma, vezivača fosfata koji sadrže kalcijum i/ili sterola vitamina D. - povećati koncentraciju kalcijuma u dijalizatu. - razmotriti smanjenje doze leka Parsabiv.
< 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) ili simptomi hipokalcemije	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primenu leka Parsabiv sve dok korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu ne bude ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) i dok se simptomi hipokalcemije (ukoliko postoje) ne povuku. • Ukoliko je klinički indikovano: <ul style="list-style-type: none"> - započeti ili povećati unos suplemenata kalcijuma, vezivača fosfata koji sadrže kalcijum i/ili sterola vitamina D. - povećati koncentraciju kalcijuma u dijalizatu. • Ponovo uvesti terapiju lekom Parsabiv u dozi za 5 mg manjoj od poslednje primenjene doze. Ukoliko je poslednja primenjena doza iznosila 2,5 mg ili 5 mg, ponovo započeti terapiju sa dozom od 2,5 mg čim korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu bude iznosila ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) i kada se simptomi hipokalcemije (ukoliko postoje) budu povukli.

* Vrednost koncentracije ukupnog kalcijuma merena je pomoću modularnog analizatora proizvođača Roche. Za koncentracije albumina < 4,0 g/dL, cCa (mg/dL) = ukupni Ca (mg/dL) + (4 - albumin[g/dL])*0,8.

Prevođenje sa terapije sinakalcetom na lek Parsabiv

Lek Parsabiv ne treba uvoditi kod pacijenata pre nego što prođe 7 dana od poslednje doze sinakalceta i sve dok korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu ne bude na donjoj granici opsega normalnih vrednosti ili iznad nje (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene etelkalcetida kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Preporuke za doziranje kod starijih osoba su iste kao i za odrasle pacijente.

Način primene

Lek Parsabiv se ne sme razređivati.

Parenteralne lekove je potrebno pre primene vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promenu boje.

Lek Parsabiv se primenjuje u vensku liniju sistema za dijalizu na kraju terapije hemodijalizom tokom ispiranja ili intravenski nakon ispiranja. Ukoliko se primenjuje tokom ispiranja, nakon primene leka Parsabiv je potrebno primeniti najmanje 150 mL volumena za ispiranje. Ukoliko je ispiranje završeno i lek

Parsabiv nije primenjen, onda se može primeniti intravenski, nakon čega je potrebno primeniti najmanje 10 mL fiziološkog rastvora za ispiranje.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lečenje lekom Parsabiv ne sme se započeti ukoliko je korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu manja od donje granice opsega normalnih vrednosti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipokalcemija

Terapiju lekom Parsabiv ne treba započeti kod pacijenata ukoliko je korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu manja od donje granice opsega normalnih vrednosti (videti odeljak 4.3).

Potencijalni znaci hipokalcemije uključuju parestezije, mijalgije, grčeve u mišićima i epileptične napade.

Zbog toga što etelkalcetid smanjuje koncentraciju kalcijuma u serumu, pacijente treba savetovati da zatraže pomoć lekara ukoliko osete simptome hipokalcemije i potrebno ih je pratiti zbog pojave hipokalcemije (videti odeljak 4.2). Koncentracije kalcijuma u serumu potrebno je meriti pre započinjanja terapije, u roku od 1 nedelje od započinjanja terapije ili prilagođavanja doze leka Parsabiv i na svake 4 nedelje tokom terapije. Ukoliko se jave klinički značajna smanjenja koncentracije korigovanog kalcijuma u serumu, potrebno je preduzeti mere za povećanje koncentracije kalcijuma u serumu (videti odeljak 4.2).

Ventrikularna aritmija i produženi QT interval kao posledica hipokalcemije

Smanjenja koncentracije kalcijuma u serumu mogu produžiti QT interval, što potencijalno može dovesti do ventrikularne aritmije (videti odeljak 4.8). Koncentracije kalcijuma u serumu je potrebno pažljivo pratiti kod pacijenata sa kongenitalnim sindromom produženog QT intervala, produženim QT intervalom u anamnezi, sindromom produženog QT intervala ili iznenadnom srčanom smrću u porodičnoj anamnezi i drugim stanjima koja predstavljaju predispoziciju ka produženju QT intervala i ventrikularnoj aritmiji dok su na terapiji lekom Parsabiv.

Konvulzije

Kod pacijenata lečenih lekom Parsabiv zabeleženi su slučajevi epileptičnih napada (videti odeljak 4.8). Prag za epileptične napade može biti snižen značajnim smanjenjem koncentracije kalcijuma u serumu. Koncentracije kalcijuma u serumu je potrebno pažljivo pratiti kod pacijenata sa konvulzijama u anamnezi dok su na terapiji lekom Parsabiv.

Pogoršanje srčane insuficijencije

Smanjena funkcionalnost miokarda, hipotenzija i kongestivna srčana insuficijencija (KSI) mogu biti povezane sa značajnim smanjenjem koncentracije kalcijuma u serumu. Koncentracije kalcijuma u serumu je potrebno pažljivo pratiti kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom u anamnezi, dok su na terapiji lekom Parsabiv (videti odeljak 4.2), koja može biti povezana sa smanjenjem koncentracije kalcijuma u serumu.

Istovremena primena sa drugim lekovima

Lek Parsabiv treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju druge lekove za koje je poznato da smanjuju koncentraciju kalcijuma u serumu. Treba pažljivo pratiti koncentraciju kalcijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijenti koji primaju lek Parsabiv ne smeju primati sinakalcet. Istovremena primena može dovesti do teške hipokalcemije.

Adinamična osteopatija

Do adinamične osteopatije može doći ukoliko su koncentracije PTH dugotrajno smanjene ispod 100 pikogram/mL. Ukoliko koncentracije PTH budu ispod preporučenog ciljnog opsega, potrebno je smanjiti dozu sterola vitamina D i/ili leka Parsabiv ili prekinuti terapiju. Nakon prekida, lečenje se može nastaviti manjom dozom kako bi se koncentracija PTH održala unutar ciljnog opsega (videti odeljak 4.2).

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima, 7,1% pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom lečenim lekom Parsabiv tokom najduže 6 meseci dalo je pozitivne rezultate prilikom testiranja na vezujuća antitela. Među njima, 80,3% je imalo prethodno postojeća antitela. Nema dokaza o izmenjenim farmakokinetičkom profilu, kliničkom odgovoru ili bezbednosnom profilu povezanim sa postojećim ili novonastalim antitelima na etelkalcetid. Ukoliko se sumnja na stvaranje antitela na etelkalcetid sa klinički značajnim efektom, obratiti se nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet da bi bilo razmotreno testiranje na antitela. Za kontakt podatke videti odeljak 6 Uputstva za lek.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Lek Parsabiv sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23mg) po bočici, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija. Nema poznatih rizika od farmakokinetičke interakcije sa etelkalcetidom.

In vitro, etelkalcetid nije inhibirao niti indukovao enzime CYP450 i nije bio supstrat za metabolizam putem CYP450 enzima. *In vitro*, etelkalcetid nije bio supstrat transportnih proteina za unos i izbacivanje iz ćelije i etelkalcetid nije bio inhibitor uobičajenih transportnih proteina.

Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da smanjuju koncentraciju kalcijuma u serumu i leka Parsabiv može dovesti do povećanja rizika od hipokalcemije (videti odeljak 4.4). Pacijenti koji primaju lek Parsabiv ne smeju primati sinakalcet (videti odeljak 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni etelkalcetida kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka Parsabiv tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se etelkalcetid izlučuje u majčino mleko. Raspoloživi podaci dobijeni ispitivanjem na pacovima pokazali su da se etelkalcetid izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3).

Ne može se isključiti rizik od dojenja po novorođenče/odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Parsabiv mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Parsabiv za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju etelkalcetida na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktne ili indirektne štetne efekte po pitanju plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Parsabiv nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, određene potencijalne manifestacije hipokalcemije mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.4).

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Veoma česta neželjena dejstva leka Parsabiv su smanjenje koncentracije kalcijuma u krvi, grčevi u mišićima, dijareja, mučnina i povraćanje. Ona su obično blage do umerene težine i prolazne prirode kod većine pacijenata. Prekid terapije kao posledica neželjenih dejstava uglavnom je bio zbog male koncentracije kalcijuma u krvi, mučnine i povraćanja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U nastavku su navedene neželjene reakcije, koristeći sledeću konvenciju za procenu učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$); često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1. Neželjene reakcije iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja i iskustva u periodu nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa u skladu sa MedDRA terminologijom	Kategorija učestalosti	Neželjene reakcije
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Reakcije preosetljivosti ¹ (uključujući anafilaksu)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjena koncentracija kalcijuma u krvi ^{1,4}
	Često	Hipokalcemija ^{1,5} Hiperkalemija ² Hipofosfatemija
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja Parestezija ³
	Povremeno	Konvulzije ⁶
Kardiološki poremećaji	Često	Pogoršanje srčane insuficijencije ¹ Produžen QT interval ¹

Vaskularni poremećaji	Često	Hipotenzija
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina Povraćanje Dijareja
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Grčevi u mišićima
	Često	Mijalgija

¹ Videti odeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija”.

² Pojam hiperkalemija obuhvata preporučene pojmove hiperkalemija i povećana koncentracija kalijuma u krvi.

³ Pojam parestezija obuhvata preporučene pojmove za parestezija i hipoestezija.

⁴ Asimptomatska smanjenja koncentracije kalcijuma ispod vrednosti od 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) ili klinički značajna asimptomatska smanjenja cCa u serumu između 7,5 mg/dL i < 8,3 mg/dL (1,88 mmol/L i < 2,08 mmol/L) (koja su zahtevala zbrinjavanje od strane lekara).

⁵ Simptomatska smanjenja vrednosti cCa u serumu < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).

⁶ Videti odeljak 4.4.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipokalcemija

Većina slučajeva kada je došlo do asimptomatskog smanjenja koncentracije kalcijuma u krvi i simptomatske hipokalcemije bili su po težini blagi ili umereni. U kombinovanim ispitivanjima kontrolisanim placebom, kod većeg broja pacijenata u grupi koja je primala lek Parsabiv, u poređenju sa pacijentima u grupi koja je primala placebo, zabeležena je najmanje jednom vrednost cCa < 7,0 mg/dL (1,75 mmol/L) (kod 7,6% pacijenata u Parsabiv grupi; kod 3,1% pacijenata u placebo grupi), vrednost cCa < 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) (kod 27,1% pacijenata u Parsabiv grupi; kod 5,5% pacijenata u placebo grupi) i cCa < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) (kod 78,6% u Parsabiv grupi; kod 19,4% u placebo grupi). U ovim ispitivanjima, kod 1% pacijenata u grupi koja je primala lek Parsabiv i 0% pacijenata u grupi koja je primala placebo obustavljena je terapija zbog neželjenog događaja smanjenja koncentracije kalcijuma u serumu. Za više informacija o potencijalnim znacima hipokalcemije videti odeljak 4.4 i o praćenju koncentracije kalcijuma u serumu videti odeljak,4.2.

Produžen QTc interval kao posledica hipokalcemije

U kombinovanim, placebom kontrolisanim, ispitivanjima, u grupi koja je primala lek Parsabiv je veći broj pacijenata imao maksimalno produženje QTcF intervala u odnosu na početnu vrednost > 60 ms, u poređenju sa grupom koja je primala placebo (1,2% pacijenata u grupi koja je primala lek Parsabiv; 0% u placebo grupi). Incidenca pacijenata kod kojih je maksimalna vrednost QTcF intervala nakon početka terapije i pre dijalize iznosila > 500 ms bila je 4,8% u grupi koja je primala lek Parsabiv i 1,9% u grupi koja je primala placebo.

Pogoršanje srčane insuficijencije

U kombinovanim, placebom kontrolisanim, ispitivanjima, incidenca ispitanika sa procenjenim događajima kongestivne srčane insuficijencije koji su zahtevali hospitalizaciju iznosila je 2,2% u grupi koja je primala lek Parsabiv, u poređenju sa 1,2% u grupi koja je primala placebo.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
faks: +381 (0)11 39 51 131
veb-sajt: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Predoziranje etelkalcetidom može dovesti do hipokalcemije sa kliničkim simptomima ili bez njih i može zahtevati lečenje. U slučaju predoziranja, potrebno je proveriti koncentraciju kalcijuma u serumu i pratiti pacijente u cilju otkrivanja simptoma hipokalcemije (videti odeljak 4.4) i trebalo bi preduzeti odgovarajuće simptomatske mere lečenja (videti odeljak 4.2). Iako se lek Parsabiv eliminiše dijalizom, hemodijaliza nije ispitivana kao terapija za predoziranje. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata na hemodijalizi pokazana je bezbednost primene pojedinačne doze od najviše 60 mg i ponovljene doze od najviše 22,5 mg 3 puta nedeljno na kraju dijalize.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Homeostaza kalcijuma; drugi anti-paratireoidni agensi.

ATC šifra: H05BX04

Mehanizam dejstva

Receptori osetljivi na kalcijum na površini glavnih ćelija paratireoidne žlezde glavni su regulatori sekrecije PTH. Etelkalcetid je sintetski kalcimimetički peptid koji smanjuje sekreciju PTH vezivanjem i aktivacijom receptora osetljivih na kalcijum. Smanjenje koncentracije PTH povezano je sa istovremenim smanjenjem koncentracije kalcijuma i fosfata u serumu.

Farmakodinamsko dejstvo

Nakon jednokratne intravenske primene 5 mg etelkalcetida bolus injekcijom, koncentracije PTH su se brzo smanjile u roku od 30 minuta nakon primene doze i bile su najmanje tokom 1 sata, pre nego što su se vratile na početnu vrednost. Obim i trajanje smanjenja koncentracije PTH raste sa povećanjem doze. Smanjenje koncentracije PTH bilo je u korelaciji sa koncentracijama etelkalcetida u plazmi pacijenata na hemodijalizi. Efekat smanjenja koncentracije PTH zadržao se tokom 6-mesečnog perioda primene kada je etelkalcetid primenjivan putem intravenske bolus injekcije 3 puta nedeljno.

Klinička efikasnost i bezbednost

Ispitivanja kontrolisana placebom

Dva 6-mesečna, dvostruko slepa, placebom kontrolisana, klinička ispitivanja sprovedena su kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i hroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi 3 puta nedeljno (n = 1023). Pacijentima je primenjivan lek Parsabiv ili placebo u početnoj dozi od 5 mg 3 puta nedeljno na kraju hemodijalize, a doza je titrirana na svake 4 nedelje tokom 17 nedelja do maksimalne doze od 15 mg 3 puta nedeljno da bi se dostigla ciljana koncentracija PTH ≤ 300 pikogram/mL. Medijana prosečne nedeljne doze leka Parsabiv tokom perioda procene efikasnosti iznosila je 20,4 mg (6,8 mg po primeni).

Pacijentima sa manjim koncentracijama PTH na skriningu obično su bile potrebne manje doze (za pacijente sa koncentracijama PTH na skriningu od <600 pikogram/mL medijana prosečnih nedeljnih doza od 15,0 mg, za pacijente sa koncentracijama PTH na skriningu od 600 do ≤ 1000 pikogram/mL medijana prosečnih nedeljnih doza od 21,4 mg i za pacijente sa koncentracijama PTH na skriningu > 1000 pikogram/mL medijana prosečnih nedeljnih doza od 27,1 mg). Pacijentima je održavana koncentracija kalcijuma u dijalizatu na vrednosti ≥ 2,25 meq/L.

Primarni ishod u oba ispitivanja bio je udeo pacijenata sa smanjenjem koncentracije PTH > 30% u odnosu na početnu vrednost tokom perioda procene efikasnosti (period procene efikasnosti definisan je kao period od 20. do 27. nedelje, uključujući i te nedelje). Sekundarni ishodi bili su udeo pacijenata sa prosečnom vrednosti koncentracije PTH ≤ 300 pikogram/mL tokom perioda procene efikasnosti i procentualna promena koncentracije PTH, vrednosti cCA u serumu, fosfata i proizvoda koncentracije fosfata i kalcijuma (Ca x P) u odnosu na početnu vrednost tokom perioda procene efikasnosti.

Demografske osobine i osobine na početku ispitivanja bile su slične u obe grupe u svakom od ovih ispitivanja. Prosečna starost pacijenata u ova dva ispitivanja iznosila je 58,2 (raspon od 21 do 93) godine. Srednja vrednost (standardna greška, engl. *standard error*, SE) početne koncentracije PTH u dva ispitivanja bila je 846,9 (21,8) pikogram/mL za grupu koja je primala lek Parsabiv, a 835,9 (21,0) pikogram/mL za grupu koja je primala placebo, uz približno 21% ispitanika uključenih u oba ispitivanja s početnom koncentracijom PTH > 1000 pikogram/mL. Prosečno trajanje hemodijalize pre uključivanja u ispitivanje iznosilo je 5,4 godine i 68% pacijenata primalo je sterole vitamina D pri uključivanju u ispitivanje, dok je 83% pacijenata primalo supstance koje vežu fosfate.

Oba ispitivanja su pokazala da je lek Parsabiv smanjio koncentraciju PTH, uz istovremeno smanjenje koncentracije kalcijuma, fosfata i proizvoda koncentracije fosfata i kalcijuma (Ca x P). Rezultati svih primarnih i sekundarnih ishoda bili su statistički značajni i usklađeni u oba ispitivanja, kao što je prikazano u tabeli 2.

Tabela 2. Uticaj leka Parsabiv na koncentraciju PTH, korigovanu vrednost koncentracije kalcijuma u serumu, koncentraciju fosfata i vrednosti Ca x P u 6-mesečnim ispitivanjima kontrolisanim placebo

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Lek Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Lek Parsabiv (N = 255)	Lek Parsabiv (N = 260)
PTH				
Broj pacijenata sa smanjenjem koncentracije PTH > 30% tokom perioda procene efikasnosti, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Broj pacijenata sa koncentracijom PTH ≤ 300 pikogram/mL tokom perioda procene efikasnosti, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Srednja procentualna promena tokom perioda procene efikasnosti, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Korigovana vrednost koncentracije kalcijuma u serumu				
Srednja procentualna promena tokom perioda procene efikasnosti, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfat				
Srednja procentualna promena tokom perioda procene efikasnosti, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Lek Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Lek Parsabiv (N = 255)	Lek Parsabiv (N = 260)
Ca x P Srednja procentualna promena tokom perioda procene efikasnosti, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 u odnosu na placebo

^b p = 0,003 u odnosu na placebo

Lek Parsabiv je smanjio koncentraciju PTH nezavisno od njegove početne vrednosti, trajanja dijalize i toga da li su pacijenti primali sterole vitamina D. Kod pacijenata sa manjim koncentracijama PTH na skriningu bila je veća verovatnoća za postizanje koncentracije PTH ≤ 300 pikogram/mL tokom perioda procene efikasnosti.

U poređenju sa placebo, primena leka Parsabiv je bila povezana sa smanjenjem koncentracije markera koštanog metabolizma (alkalna fosfataza specifična za kosti i c-telopeptid kolagena tipa I) i faktora rasta fibroblasta 23 (eksploratorni ishodi) na kraju ispitivanja (27. nedelja).

Aktivno kontrolisano ispitivanje

U dvostruko slepom, aktivno kontrolisanom, ispitivanju u trajanju od 6 meseci upoređivana je efikasnost i bezbednost leka Parsabiv u odnosu na sinakalcet kod 683 pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i hroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi. Režim doziranja leka Parsabiv bio je sličan onim u ispitivanjima kontrolisanim placebo (početna doza od 5 mg titrirana na svake 4 nedelje sa povećanjima od 2,5 mg do 5 mg, do maksimalne doze od 15 mg 3 puta nedeljno). Početna doza sinakalceta iznosila je 30 mg dnevno, a potom je titrirana na svake 4 nedelje sa povećanjima od 30 mg ili 60 mg za poslednju titraciju, do maksimalne doze od 180 mg dnevno, u skladu sa uputstvom za propisivanje sinakalceta. Medijana prosečne nedeljne doze leka Parsabiv tokom perioda procene efikasnosti iznosila je 15,0 mg (5,0 mg po primeni), a za sinakalcet je iznosila 360,0 mg (51,4 mg po primeni). Primarni ishod bila je neinferiornost udela pacijenata kod kojih je postignuto smanjenje prosečne koncentracije PTH od > 30% u odnosu na početnu vrednost tokom perioda procene efikasnosti (od 20. do 27. nedelje). Ključni sekundarni ishodi bili su udeo pacijenata kod kojih je postignuto smanjenje prosečne koncentracije PTH od > 50% i > 30% u odnosu na početnu vrednost tokom perioda procene efikasnosti i prosečan broj dana sa povraćanjem ili mučninom nedeljno tokom prvih 8 nedelja, uz sekvencijalno testiranje na superiornost. Srednja vrednost (standardna greška, SE) koncentracija PTH na početku ispitivanja iznosila je 1092,12 pikogram/mL (33,8 pikogram/mL) za grupu koja je primala lek Parsabiv i 1138,71 pikogram/mL (38,2 pikogram/mL) za grupu koja je primala sinakalcet. Demografske i druge osobine na početku ispitivanja bile su slične onim u ispitivanjima kontrolisanim placebo.

Uzimajući u obzir primarni ishod, lek Parsabiv je bio neinferioran u odnosu na sinakalcet, a bio je superioran u odnosu na sinakalcet uzimajući u obzir sekundarne ishode udela pacijenata koji su dostigli smanjenje prosečne koncentracije PTH od > 30% u odnosu na početnu vrednost tokom perioda procene efikasnosti (68,2% pacijenata koji su primali lek Parsabiv u odnosu na 57,7% pacijenata koji su primali sinakalcet; p = 0,004); i udela pacijenata koji su dostigli smanjenje prosečne koncentracije PTH od > 50% u odnosu na početnu vrednost tokom perioda procene efikasnosti (52,4% pacijenata koji su primali lek Parsabiv u odnosu na 40,2% pacijenata koji su primali sinakalcet; p = 0,001). Nije zabeležena statistički značajna razlika između dve grupe za sekundarni ishod koji je procenjivao prosečan broj dana sa povraćanjem ili mučninom nedeljno tokom prvih 8 nedelja.

Ispitivanje prevođenja „Switch study“

Rezultati iz ispitivanja koje je procenjivalo promene u korigovanim koncentracijama kalcijuma u serumu prilikom prevođenja pacijenata sa sinakalceta na lek Parsabiv pokazali su da lečenje lekom Parsabiv, sa početnom dozom od 5 mg, može bezbedno da se započne nakon 7 dana od prekida terapije sinakalcetom, pod uslovom da korigovana koncentracija kalcijuma u serumu iznosi $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L).

Otvoreni produžetak ispitivanja

Produžetak prethodno opisanih ispitivanja kontrolisanih placebo i ispitivanja prevođenja, u trajanju od 52 nedelje i sa jednom grupom, sproveden je kod 891 pacijenta sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i hroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi da bi se opisala dugoročna bezbednost i efikasnost leka Parsabiv. Svi ispitanici su primali lek Parsabiv u početnoj dozi od 5 mg 3 puta nedeljno. Doza leka Parsabiv mogla je da se titrira u 5, 9, 17, 25, 33, 41. i 49. nedelji do maksimalne doze od 15 mg kako bi se postigle ciljane koncentracije PTH od ≤ 300 pikogram/mL uz održavanje koncentracija cCa u serumu.

Na kraju 52. nedelje, lek Parsabiv nije doveden u vezu ni sa kakvim novim nalazima u pogledu bezbednosti i pokazao je održavanje terapijskog efekta, koji je potvrđen smanjenjem koncentracije PTH pre dijalize za $> 30\%$ u odnosu na početnu vrednost kod dve trećine pacijenata. Pored toga, lek Parsabiv je smanjio koncentraciju PTH pre dijalize na ≤ 300 pikogram/mL kod više od 50% pacijenata i smanjio srednje vrednosti PTH, cCa, cCa x P i fosfata u odnosu na početne vrednosti.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Parsabiv u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji hiperparatireoidizma (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetički podaci

Distribucija

U modelu populacione farmakokinetike, volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosio je približno 796 L. Etelkalcedid se pretežno vezuje za albumin u plazmi reverzibilnom kovalentnom vezom. Nevalentno vezivanje etelkalcedida za proteine plazme je neznatno, sa udelom nevezane frakcije od 0,53. Odnos koncentracija [^{14}C]-etelkalcedida u krvi i plazmi iznosi približno 0,6.

Biotransformacija

Etelkalcedid se ne metaboliše putem enzima CYP450. Etelkalcedid se metaboliše u krvi putem reverzibilne razmene disulfida sa endogenim tiolima pri čemu pretežno nastaje konjugat sa serumskim albuminom. Izloženost proizvoda biotransformacije u plazmi bila je približno 5 puta veća od izloženosti etelkalcedida, a njihov tok koncentracije tokom vremena odgovara onom za etelkalcedid. Preovlađujući proizvod biotransformacije (vezan za albumin) bio je minimalno aktivan *in vitro*.

Eliminacija

Intravenska primena 3 puta nedeljno na kraju hemodijalize imala je za rezultat efektivno poluvreme eliminacije od 3 do 5 dana. Etelkalcedid se brzo eliminiše kod ispitanika sa očuvanom funkcijom bubrega, dok se kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega kojima je potrebna hemodijaliza etelkalcedid pretežno eliminiše putem hemodijalaze. Etelkalcedid se efikasno eliminiše sa vrednošću hemodijaliznog klirensa od 7,66 L/sat. Nakon pojedinačne radioaktivno obeležene doze etelkalcedida kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji su na hemodijalizi, približno 60%

primenjenog [¹⁴C]-etelkalcetida je pronađeno u dijalizatu i približno 7% je pronađeno u urinu i fecesu zajedno tokom perioda prikupljanja od 175 dana. Varijabilnost sistemskog klirensa između ispitanika u populaciji pacijenata iznosila je približno 70%.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika etelkalcetida je linearna i ne menja se tokom vremena nakon intravenske primene pojedinačne doze (od 5 mg do 60 mg) i višestrukih doza (od 2,5 mg do 20 mg) kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega i sekundarnim hiperparatireoidizmom koji su na hemodijalizi. Nakon intravenske primene 3 puta nedeljno na kraju svake hemodijalize u trajanju od 3 do 4 sata kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega, koncentracije etelkalcetida u plazmi su skoro dostigle stanje ravnoteže 4 nedelje nakon primene leka, sa zabeleženom stopom akumulacije od 2 do 3 puta.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu sprovedena specifična farmakokinetička ispitivanja etelkalcetida. Farmakokinetika etelkalcetida je opisana kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji su na hemodijalizi. Etelkalcetid je namenjen pacijentima sa hroničnom bolešću bubrega koji su na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena specifična ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Telesna masa, pol, starost, rasa

Kod ispitivanih odraslih pacijenata nisu uočene farmakokinetičke razlike u odnosu na telesnu masu, pol, starost ili rasu.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Očekivani farmakološki efekti smanjenja koncentracija PTH i kalcijuma u krvi zabeleženi su u ispitivanjima na životinjama pri nivoima koji odgovaraju kliničkoj izloženosti. Pri nivoima koji odgovaraju kliničkoj izloženosti primećena su smanjenja koncentracije kalcijuma u serumu povezana sa tremorom, konvulzijama i nalazima povezanim sa stresom. Svi efekti bili su reverzibilni nakon prekida terapije.

Etelkalcetid je delovao mutageno kod određenih sojeva bakterija (*Ames*). Međutim, nije delovao genotoksično u *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti na sisarima i stoga se smatra da nije genotoksičan kod ljudi. U ispitivanjima kancerogenosti na miševima i pacovima nisu zabeleženi tumori povezani sa etelkalcetidom pri nivoima izloženosti koji su bili do 0,4 puta veći od nivoa kliničke izloženosti.

Nije bilo uticaja na plodnost mužjaka ili ženki kada je etelkalcetid primenjivan na pacovima pri nivoima izloženosti koji su bili do 1,8 puta veći od nivoa kliničke izloženosti ostvarenih kod pacijenata koji su primali etelkalcetid pri dozi od 15 mg tri puta nedeljno.

Nije bilo uticaja na embrio-fetalni razvoj pacova i kunića kada su tokom organogeneze bili izloženi 1,8 do 4,3 puta većim od nivoa kliničke izloženosti. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova zabeleženo je minimalno povećanje perinatalnog mortaliteta mladunaca, odlaganje okota i prolazna smanjenja postnatalnog rasta, svi povezani sa toksičnošću kod ženke u vidu hipokalcemije, tremora i smanjenja telesne mase i konzumiranja hrane pri nivoima izlaganja 1,8 puta većim od nivoa kliničke izloženosti.

Ispitivanja na pacovima pokazala su da se [¹⁴C]-etelkalcetid izlučuje u mleku u koncentracijama koje su slične onim u plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Ćilibarna kiselina
Voda za injekcije
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3 Rok upotrebe

4 godine.

Nakon što se izvadi iz frižidera:

- Lek Parsabiv je stabilan najviše 7 uzastopnih dana ukoliko se čuva u originalnom pakovanju. Nisu potrebni posebni temperaturni uslovi čuvanja.
- Ukoliko se izvadi iz originalnog pakovanja, lek Parsabiv je stabilan najviše 4 sata ako je zaštićen od direktne sunčeve svetlosti.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Bočicu čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Parsabiv, 2,5 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tip I) za jednokratnu upotrebu sa čepom (elastomer laminiran fluoropolimerom) i aluminijumskim zatvaračem sa zaštitnim *flip-off* poklopcem. Jedna bočica sadrži 0,5 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 bočica sa po 0,5mL rastvora za injekciju (6 x 0,5 mL) i Uputstvo za lek.

Parsabiv, 5 mg/1 mL, rastvor za injekciju

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tip I) za jednokratnu upotrebu sa čepom (elastomer laminiran fluoropolimerom) i aluminijumskim zatvaračem sa zaštitnim *flip-off* poklopcem. Jedna bočica sadrži 1 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 bočica sa po 1 mL rastvora za injekciju (6 x 1 mL) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

AMICUS SRB D.O.O.
Milorada Jovanovića 9
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Parsabiv, 2,5 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju: 515-01-01038-20-001
Parsabiv, 5 mg/1 mL, rastvor za injekciju: 515-01-01039-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Parsabiv, 2,5 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju: 31.12.2020.
Parsabiv, 5 mg/1 mL, rastvor za injekciju: 31.12.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2020.